

Document made available under the Patent Cooperation Treaty (PCT)

International application number: PCT/JP05/002971

International filing date: 17 February 2005 (17.02.2005)

Document type: Certified copy of priority document

Document details: Country/Office: JP
Number: 2004-039862
Filing date: 17 February 2004 (17.02.2004)

Date of receipt at the International Bureau: 28 April 2005 (28.04.2005)

Remark: Priority document submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b)



World Intellectual Property Organization (WIPO) - Geneva, Switzerland
Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle (OMPI) - Genève, Suisse

日 本 国 特 許 庁
JAPAN PATENT OFFICE

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日
Date of Application: 2 0 0 4 年 2 月 1 7 日

出 願 番 号
Application Number: 特 願 2 0 0 4 - 0 3 9 8 6 2

パリ条約による外国への出願
に用いる優先権の主張の基礎
となる出願の国コードと出願
番号
J P 2 0 0 4 - 0 3 9 8 6 2
The country code and number
of your priority application,
to be used for filing abroad
under the Paris Convention, is

出 願 人
Applicant(s): 参天製薬株式会社

2 0 0 5 年 4 月 1 3 日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

小 川



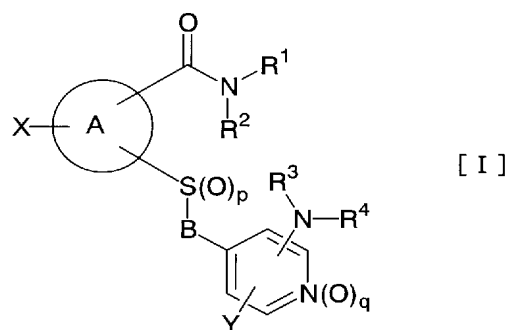
【書類名】	特許願
【整理番号】	P040091
【提出日】	平成16年 2月17日
【あて先】	特許庁長官殿
【国際特許分類】	C07C321/16
【発明者】	
【住所又は居所】	奈良県生駒市高山町8916-16 参天製薬株式会社 研究所内
【氏名】	本田 崇宏
【発明者】	
【住所又は居所】	奈良県生駒市高山町8916-16 参天製薬株式会社 研究所内
【氏名】	田島 久嗣
【発明者】	
【住所又は居所】	奈良県生駒市高山町8916-16 参天製薬株式会社 研究所内
【氏名】	川島 健二
【発明者】	
【住所又は居所】	奈良県生駒市高山町8916-16 参天製薬株式会社 研究所内
【氏名】	岡本 和義
【発明者】	
【住所又は居所】	奈良県生駒市高山町8916-16 参天製薬株式会社 研究所内
【氏名】	山本 実
【特許出願人】	
【識別番号】	000177634
【氏名又は名称】	参天製薬株式会社
【代理人】	
【識別番号】	100083149
【弁理士】	
【氏名又は名称】	日比 紀彦
【選任した代理人】	
【識別番号】	100060874
【弁理士】	
【氏名又は名称】	岸本 瑛之助
【選任した代理人】	
【識別番号】	100079038
【弁理士】	
【氏名又は名称】	渡邊 彰
【選任した代理人】	
【識別番号】	100069338
【弁理士】	
【氏名又は名称】	清末 康子
【手数料の表示】	
【予納台帳番号】	189822
【納付金額】	21,000円
【提出物件の目録】	
【物件名】	特許請求の範囲 1
【物件名】	明細書 1

【書類名】 特許請求の範囲

【請求項 1】

下記一般式【I】で表される化合物またはその塩。

【化 1】



【式中、環Aはベンゼン環、またはシクロアルカン環と縮合していてもよい芳香族複素五員環若しくは芳香族複素六員環を示し；

Bはアルキレン基を示し；

R¹およびR²は同一または異なって、水素原子、ヒドロキシ基、置換若しくは無置換アルコキシ基、置換若しくは無置換アリールオキシ基、置換若しくは無置換アルキル基、置換若しくは無置換シクロアルキル基、置換若しくは無置換アリール基、置換若しくは無置換複素環基、アミノ基、置換若しくは無置換アルキルアミノ基、置換若しくは無置換アリールアミノ基、または置換若しくは無置換シル基を示し；

R¹とR²は一緒になって、置換または無置換複素環基を形成してもよく；

R³およびR⁴は同一または異なって、水素原子、置換若しくは無置換アルキル基、置換若しくは無置換シクロアルキル基、置換若しくは無置換アリール基、置換若しくは無置換複素環基、または-Z-R⁵を示し；

R³とR⁴は一緒になって、置換または無置換複素環基を形成してもよく；

R⁵は、水素原子、置換若しくは無置換アルキル基、置換若しくは無置換アルケニル基、置換若しくは無置換シクロアルキル基、置換若しくは無置換アリール基、または置換若しくは無置換複素環基を示し；

XおよびYは同一または異なって、水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、置換若しくは無置換アルコキシ基、置換若しくは無置換アリールオキシ基、置換若しくは無置換アルキル基、置換若しくは無置換シクロアルキル基、置換若しくは無置換アリール基、メルカプト基、置換若しくは無置換アルキルチオ基、置換若しくは無置換アリールチオ基、カルボキシ基またはそのエステル若しくはそのアミド、シアノ基、およびニトロ基から選択される1または複数の基を示し；

Zは-CO-、-CS-、-COO-、-COS-、-CONR⁶-、-CSNR⁶-、-CONR⁶SO₂-、-CSNR⁶SO₂-または-SO₂-を示し；

R⁶は水素原子、置換若しくは無置換アルキル基、または置換若しくは無置換アリール基を示し；

pは0、1または2を示し；

qは0または1を示す。】

【請求項 2】

一般式【I】において、芳香族複素五員環がピロール環、ピラゾール環、イミダゾール環、【1, 2, 3】トリアゾール環、フラン環、チオフェン環、オキサゾール環、イソオキサゾール環、チアゾール環若しくはイソチアゾール環を示す請求項1記載の化合物またはその塩。

【請求項 3】

一般式【I】において、芳香族複素六員環がピリジン環、ピリダジン環、ピリミジン環、

ピラジン環、【1, 2, 3】トリアジン環、【1, 2, 4】トリアジン環若しくは【1, 2, 3, 4】テトラジン環を示す請求項1記載の化合物またはその塩。

【請求項4】

一般式【I】において、シクロアルカン環がシクロペンタン環、シクロヘキサン環、シクロヘプタン環若しくはシクロオクタン環を示す請求項1記載の化合物またはその塩。

【請求項5】

一般式【I】において、環Aがベンゼン環を示す請求項1記載の化合物またはその塩。

【請求項6】

一般式【I】において、環Aがピロール環、ピラゾール環、イミダゾール環、【1, 2, 3】トリアゾール環、【1, 2, 4】トリアゾール環、フラン環、チオフェン環、オキサゾール環、イソオキサゾール環、チアゾール環、イソチアゾール環、テトラヒドロインドール環、テトラヒドロベンゾフラン環若しくはテトラヒドロベンゾ【b】チオフェン環を示す請求項1記載の化合物またはその塩。

【請求項7】

一般式【I】において、環Aがピラゾール環、フラン環、チオフェン環若しくはテトラヒドロベンゾ【b】チオフェン環を示す請求項1記載の化合物またはその塩。

【請求項8】

一般式【I】において、環Aがピリジン環、ピリダジン環、ピリミジン環、ピラジン環、【1, 2, 3】トリアジン環、【1, 2, 4】トリアジン環、【1, 2, 3, 4】テトラジン環、テトラヒドロキノリン環、テトラヒドロイソキノリン環、テトラヒドロキノキサリン環若しくはテトラヒドロシンノリン環を示す請求項1記載の化合物またはその塩。

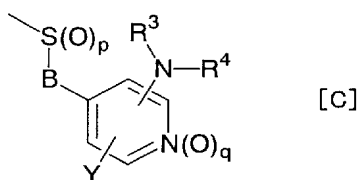
【請求項9】

一般式【I】において、環Aがピリジン環若しくはピラジン環を示す請求項1記載の化合物またはその塩。

【請求項10】

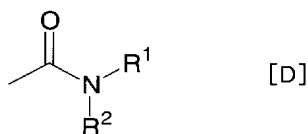
一般式【I】において、
部分構造【C】

【化2】



と部分構造【D】

【化3】



が環A上の隣接する炭素原子に結合している請求項1～9記載の化合物またはその塩。

【請求項11】

一般式【I】において、部分構造【C】と部分構造【D】が環A上の隣接する炭素原子に結合しており、かつ、それらの炭素原子の位置が環A上のヘテロ原子に対して、α位およびβ位である請求項6～9記載の化合物またはその塩。

【請求項12】

一般式【I】において、

R¹およびR²が同一または異なって、水素原子、置換若しくは無置換アリール基、または無置換複素環基を示し；

R³およびR⁴が同一または異なって、水素原子、置換若しくは無置換アルキル基、無置換シクロアルキル基、または—Z—R⁵を示し；

R³とR⁴が一緒になって、置換または無置換複素環基を形成してもよく；

R⁵が置換若しくは無置換アルキル基、置換もしくは無置換アリール基、または置換もしくは無置換複素環基を示し；

XおよびYが水素原子を示し；

Zが—C O—、—C O O—、—C O N R⁶—または—S O₂—を示し；

R⁶が水素原子を示し；

pが0を示し；

qが0を示す請求項1～11記載の化合物またはその塩。

【請求項13】

一般式【I】において、

R¹が置換若しくは無置換アリール基、または無置換複素環基を示し；

R²が水素原子を示し；

R³が水素原子、または無置換アルキル基を示し；

R⁴が水素原子、置換若しくは無置換アルキル基、無置換シクロアルキル基、または—Z—R⁵を示し；

R³とR⁴が一緒になって、置換または無置換複素環基を形成してもよく；

R⁵が置換若しくは無置換アルキル基、置換もしくは無置換アリール基、または置換もしくは無置換複素環基を示す請求項12記載の化合物またはその塩。

【請求項14】

・N—(3, 5—ジメチルフェニル)—2—[2—(4—メチルピペラジン—1—イル)ピリジン—4—イルメチルチオ]ピリジン—3—カルボキサミド、

・2—(2—シクロプロピルアミノピリジン—4—イルメチルチオ)—N—(3, 5—ジメチルフェニル)ピリジン—3—カルボキサミド、

・2—[N—(2—ジメチルアミノエチル)—N—メチルアミノピリジン—4—イルメチルチオ]—N—(3, 5—ジメチルフェニル)ピリジン—3—カルボキサミド、

・N—(3, 5—ジメチルフェニル)—2—(2—モルホリノピリジン—4—イルメチルチオ)ピリジン—3—カルボキサミド、

・N—(3, 5—ジメチルフェニル)—2—[2—(ピペリジン—1—イル)ピリジン—4—イルメチルチオ]ピリジン—3—カルボキサミド、

・2—[2—(4—アセチルピペラジン—1—イル)ピリジン—4—イルメチルチオ]—N—(3, 5—ジメチルフェニル)ピリジン—3—カルボキサミド、

・2—(2—tert—ブトキシカルボニルアミノピリジン—4—イルメチルチオ)—N—(3, 5—ジメチルフェニル)ピリジン—3—カルボキサミド、

・2—(2—tert—ブトキシカルボニルアミノピリジン—4—イルメチルチオ)—N—(3—イソプロピルフェニル)ピリジン—3—カルボキサミド、

・2—(2—tert—ブトキシカルボニルアミノピリジン—4—イルメチルチオ)—N—(インダン—5—イル)ピリジン—3—カルボキサミド、

・2—(2—tert—ブトキシカルボニルアミノピリジン—4—イルメチルチオ)—N—(4—トリフルオロメトキシフェニル)ピリジン—3—カルボキサミド、

・2—(2—tert—ブトキシカルボニルアミノピリジン—4—イルメチルチオ)—N—(4—tert—ブチルフェニル)ピリジン—3—カルボキサミド、

・2—(2—tert—ブトキシカルボニルアミノピリジン—4—イルメチルチオ)—N—(1H—インダゾール—6—イル)ピリジン—3—カルボキサミド、

・2—[2—(N—tert—ブトキシカルボニル—N—メチルアミノ)ピリジン—4—イルメチルチオ]—N—(3, 5—ジメチルフェニル)ピリジン—3—カルボキサミド、

・2—(2—アミノピリジン—4—イルメチルチオ)—N—(3, 5—ジメチルフェニル)

) ピリジン-3-カルボキサミド、
 ・ 2- (2-アミノピリジン-4-イルメチルチオ) -N- (3-イソプロピルフェニル)
) ピリジン-3-カルボキサミド、
 ・ 2- (2-アミノピリジン-4-イルメチルチオ) -N- (インダン-5-イル) ピリジン-3-カルボキサミド、
 ・ 2- (2-アミノピリジン-4-イルメチルチオ) -N- (4-tert-ブチルフェニル) ピリジン-3-カルボキサミド、
 ・ 2- (2-アミノピリジン-4-イルメチルチオ) -N- (1H-インダゾール-6-イル) ピリジン-3-カルボキサミド、
 ・ N- (3, 5-ジメチルフェニル) -2- (2-メチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ) ピリジン-3-カルボキサミド、
 ・ 2- (2-アセチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ) -N- (3, 5-ジメチルフェニル) ピリジン-3-カルボキサミド、
 ・ N- (3, 5-ジメチルフェニル) -2- (2-プロピオニルアミノピリジン-4-イルメチルチオ) ピリジン-3-カルボキサミド、
 ・ N- (3, 5-ジメチルフェニル) -2- (2-トリフルオロアセチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ) ピリジン-3-カルボキサミド、
 ・ N- (3, 5-ジメチルフェニル) -2- (2-イソブチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ) ピリジン-3-カルボキサミド、
 ・ N- (3, 5-ジメチルフェニル) -2- (2-ビバロイルアミノピリジン-4-イルメチルチオ) ピリジン-3-カルボキサミド、
 ・ N- (3, 5-ジメチルフェニル) -2- (2-トリフルオロメタンスルホニルアミノピリジン-4-イルメチルチオ) ピリジン-3-カルボキサミド、
 ・ N- (3, 5-ジメチルフェニル) -2- [2- (N'-n-プロピルウレイド) ピリジン-4-イルメチルチオ] ピリジン-3-カルボキサミド、
 ・ 2- [2- (N'-tert-ブチルウレイド) ピリジン-4-イルメチルチオ] -N- (3, 5-ジメチルフェニル) ピリジン-3-カルボキサミド、および、
 ・ 2- [2- (N'-4-クロロフェニルウレイド) ピリジン-4-イルメチルチオ] -N- (3, 5-ジメチルフェニル) ピリジン-3-カルボキサミドから選択される化合物またはその塩。

【請求項 15】

請求項 1 ～ 14 記載の化合物またはその塩を含有する医薬組成物。

【請求項 16】

請求項 1 ～ 14 記載の化合物若しくはその塩を有効成分とする血管新生が関与する疾患の治療剤。

【請求項 17】

血管新生が関与する疾患が、癌、慢性関節リウマチ、加齢性黄斑変性、糖尿病網膜症、未熟児網膜症、網膜静脈閉塞症、ポリープ状脈絡膜血管症、糖尿病黄斑浮腫、尋常性乾癬または粥状動脈硬化である請求項 16 記載の治療剤。

【書類名】明細書

【発明の名称】置換または無置換アミノ基を導入した4-ピリジルアルキルチオ基を有する新規環式化合物

【技術分野】

【0001】

本発明は医薬として有用な置換または無置換アミノ基を導入した4-ピリジルアルキルチオ基を有する新規環式化合物またはその塩に関する。それら誘導体は血管新生が関与する疾患の治療剤、特に癌、慢性関節リウマチ、加齢性黄斑変性、糖尿病網膜症、未熟児網膜症、網膜静脈閉塞症、ポリープ状脈絡膜血管症、糖尿病黄斑浮腫、尋常性乾癬、粥状動脈硬化等の治療剤として有用である。

【背景技術】

【0002】

血管新生とは既存の血管から新しい血管ネットワークが形成される現象であり、おもに細小血管で観察される。血管新生は本来生理的な現象であり、胎生期の血管形成にとって必須であるが、成人では通常、子宮内膜、卵胞等の限られた部位や創傷治癒の過程等の限られた時期にしか観察されない。ところが、癌、慢性関節リウマチ、加齢性黄斑変性、糖尿病網膜症、未熟児網膜症、網膜静脈閉塞症、ポリープ状脈絡膜血管症、糖尿病黄斑浮腫、尋常性乾癬、粥状動脈硬化等の疾患において病的な血管新生が発生しており、それら疾患の病態進展と密接に関係している。血管新生はその促進因子と抑制因子のバランスにより調節されており、それらのバランスが崩れることにより血管新生が発生すると考えられている（非特許文献1、非特許文献2参照）。

【0003】

血管内皮細胞増殖因子（以下、VEGFとする）は、血管内皮細胞表面に存在する受容体（Flt-1、KDR/Flk-1等）に特異的に作用して、血管内皮細胞の増殖、遊走、管腔形成による毛細血管ネットワークの構築を促進する因子であり、血管新生の発生において非常に重要な役割を担っている。そのため、このVEGFを阻害して、血管新生の発生を制御することにより、血管新生が関与する疾患を治療する試みが数多く報告されている。このような治療に用いる薬物として、例えば、インドリン-2-オン誘導体（特許文献1参照）、フタラジン誘導体（特許文献2参照）、キナゾリン誘導体（特許文献3参照）、アントラニル酸アミド誘導体（特許文献4参照）、2-アミノニコチン酸誘導体（特許文献5参照）等を挙げることができる。

【0004】

しかし、これらの特許文献には、4-ピリジルアルキルチオ基を有する環式化合物に関する記載はなされておらず、まして、4-ピリジルアルキルチオ基のピリジン環に置換または無置換アミノ基を導入した化合物に関する記載は一切なされていない。

【0005】

一方、置換または無置換アミノ基を導入した4-ピリジルアルキルチオ基を有する環式化合物に比較的近い化学構造を有する化合物が、非特許文献3および特許文献6に報告されている。非特許文献3に開示されている化合物は、3-ピリジルアルキルチオ基を有する安息香酸アミド誘導体に関するものであり、その用途として抗菌作用が挙げられている。また、特許文献6は、置換アルキルアミン誘導体とその医薬用途に関するものであり、膨大な組み合わせの化学構造を有する化合物が開示されており、その1例として、4-ピリジルアルキルアミノ基を有する誘導体が開示されているにすぎず、置換または無置換アミノ基を導入した4-ピリジルアルキルチオ基を有する環式化合物に関する記載は全くなされていない。さらに、非特許文献3および特許文献6のいずれの文献にも、それら誘導体の血管新生阻害効果に関する記載はない。

【非特許文献1】Molecular Medicine vol.35 臨時増刊号 「症候・病態の分子メカニズム」、中山書店、73-74（1998）

【非特許文献2】蛋白質 核酸 酵素 増刊 「最先端創薬」、共立出版、1182-1187（2000）

【非特許文献3】Il Farmaco-Ed. Sc., 18, 288 (1963)

【特許文献1】国際公開W098/50356号パンフレット

【特許文献2】国際公開W098/35958号パンフレット

【特許文献3】国際公開W097/30035号パンフレット

【特許文献4】国際公開W000/27819号パンフレット

【特許文献5】国際公開W001/55114号パンフレット

【特許文献6】国際公開W002/066470号パンフレット

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0006】

置換または無置換アミノ基を導入した4-ピリジルアルキルチオ基を有する新規環式化合物の合成研究およびそれら化合物の薬理作用を見出すことは非常に興味ある課題であった。

【課題を解決するための手段】

【0007】

本発明者等は、置換または無置換アミノ基を導入した4-ピリジルアルキルチオ基を有する新規環式化合物の合成研究を行い、数多くの新規化合物を創生することに成功した。さらに、それら化合物の薬理作用を種々研究したところ、それら化合物は血管新生阻害作用を有し、血管新生が関与する疾患の治療剤、特に癌、慢性関節リウマチ、加齢性黄斑変性、糖尿病網膜症、未熟児網膜症、網膜静脈閉塞症、ポリープ状脈絡膜血管症、糖尿病黄斑浮腫、尋常性乾癬、粥状動脈硬化等の治療剤として有用であることを見出し、本発明を完成させた。

【発明の効果】

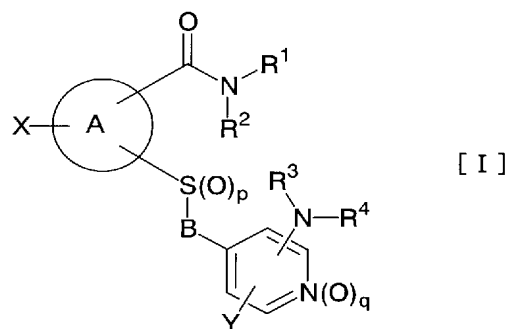
【0008】

本発明は、医薬として有用な置換または無置換アミノ基を導入した4-ピリジルアルキルチオ基を有する新規環式化合物またはその塩を提供する。本発明に係る新規環式化合物は、優れた血管新生阻害作用を有し、血管新生が関与する疾患、例えば、癌、慢性関節リウマチ、加齢性黄斑変性、糖尿病網膜症、未熟児網膜症、網膜静脈閉塞症、ポリープ状脈絡膜血管症、尋常性乾癬、粥状動脈硬化、糖尿病黄斑浮腫等の治療剤として有用である。

【発明を実施するための最良の形態】

【0009】

本発明は、一般式〔I〕で表される化合物またはその塩（以下、特記なき限り本発明化合物とする）および本発明化合物を含有する医薬に関する。本発明化合物は、4-ピリジルアルキルチオ基のピリジン環部分に置換または無置換アミノ基を導入した点に化学構造的特徴を有する。また、本発明化合物の医薬用途をより詳しく説明すると、本発明化合物を有効成分とする血管新生が関与する疾患の治療剤に関するものであり、例えば、癌、慢性関節リウマチ、加齢性黄斑変性、糖尿病網膜症、未熟児網膜症、網膜静脈閉塞症、ポリープ状脈絡膜血管症、糖尿病黄斑浮腫、尋常性乾癬、粥状動脈硬化等の治療剤に関するものである。



【0010】

【式中、環Aはベンゼン環、またはシクロアルカン環と縮合していてもよい芳香族複素五員環若しくは芳香族複素六員環を示し；

Bはアルキレン基を示し；

R^1 および R^2 は同一または異なって、水素原子、ヒドロキシ基、置換若しくは無置換アルコキシ基、置換若しくは無置換アリールオキシ基、置換若しくは無置換アルキル基、置換若しくは無置換シクロアルキル基、置換若しくは無置換アリール基、置換若しくは無置換複素環基、アミノ基、置換若しくは無置換アルキルアミノ基、置換若しくは無置換アリールアミノ基、または置換若しくは無置換アシル基を示し；

R^1 と R^2 は一緒になって、置換または無置換複素環基を形成してもよく；

R^3 および R^4 は同一または異なって、水素原子、置換若しくは無置換アルキル基、置換若しくは無置換シクロアルキル基、置換若しくは無置換アリール基、置換若しくは無置換複素環基、または $-Z-R^5$ を示し；

R^3 と R^4 は一緒になって、置換または置換複素環基を形成してもよく；

R^5 は、水素原子、置換若しくは無置換アルキル基、置換若しくは無置換アルケニル基、置換若しくは無置換シクロアルキル基、置換若しくは無置換アリール基、または置換若しくは無置換複素環基を示し；

XおよびYは同一または異なって、水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、置換若しくは無置換アルコキシ基、置換若しくは無置換アリールオキシ基、置換若しくは無置換アルキル基、置換若しくは無置換シクロアルキル基、置換若しくは無置換アリール基、メルカプト基、置換若しくは無置換アルキルチオ基、置換若しくは無置換アリールチオ基、カルボキシ基またはそのエステル若しくはそのアミド、シアノ基、およびニトロ基から選択される1または複数の基を示し；

Zは $-CO-$ 、 $-CS-$ 、 $-COO-$ 、 $-COS-$ 、 $-CONR^6-$ 、 $-CSNR^6-$ 、 $-CONR^6SO_2-$ 、 $-CSNR^6SO_2-$ 、または $-SO_2-$ を示し；

R^6 は水素原子、置換若しくは無置換アルキル基、または置換若しくは無置換アリール基を示し；

pは0、1または2を示し；

qは0または1を示す。】

前記で規定した各基について、以下に詳しく説明する。

【0011】

シクロアルカン環とは、炭素原子数が3～8個のシクロアルカン環を示す。具体例として、シクロプロパン環、シクロブタン環、シクロペンタン環、シクロヘキサン環、シクロヘプタン環、シクロオクタン環等が挙げられる。

【0012】

芳香族複素五員環とは、窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選択される1～3個のヘテロ原子を環内に有する単環式芳香族複素五員環を示す。具体例として、窒素原子を環内に有するピロール環、ピラゾール環、イミダゾール環または【1,2,3】トリアゾール

環；酸素原子を環内に有するフラン環；硫黄原子を環内に有するチオフェン環；窒素原子と酸素原子を環内に有するオキサゾール環またはイソオキサゾール環；窒素原子と硫黄原子を環内に有するチアゾール環またはイソチアゾール環が挙げられ、好ましくは、ピラゾール環、フラン環またはチオフェン環が、特に好ましくはチオフェン環が挙げられる。

【0013】

シクロアルカン環と縮合した芳香族複素五員環とは、シクロアルカン環と芳香族複素五員環とが縮合した環を示す。

【0014】

芳香族複素六員環とは、1～4個の窒素原子を環内に有する単環式芳香族複素六員環を示す。具体例として、ピリジン環、ピリダジン環、ピリミジン環、ピラジン環、【1,2,3】トリアジン環、【1,2,4】トリアジン環または【1,2,3,4】テトラジン環が挙げられ、好ましくは、ピリジン環またはピラジン環が、特に好ましくはピリジン環が挙げられる。

【0015】

シクロアルカン環と縮合した芳香族複素六員環とは、シクロアルカン環と芳香族複素六員環とが縮合した環を示す。

【0016】

アルキレンとは、炭素原子数1～6個の直鎖または分枝のアルキレンを示す。具体例として、メチレン、エチレン、プロピレン、テトラメチレン、ペンタメチレン、ヘキサメチレン、メチルメチレン、ジメチルメチレン、2-メチルトリメチレン等が挙げられる。

【0017】

アルコキシとは、炭素原子数1～6個の直鎖または分枝のアルコキシを示す。具体例として、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、n-ブトキシ、n-ペントキシ、n-ヘキシルオキシ、イソプロポキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシ、イソペントキシ等が挙げられる。

【0018】

アルキルとは、炭素原子数1～6個の直鎖または分枝のアルキルを示す。具体例として、メチル、エチル、n-プロピル、n-ブチル、n-ペンチル、n-ヘキシル、イソプロピル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、イソペンチル等が挙げられる。

【0019】

シクロアルキルとは、炭素原子数が3～8個のシクロアルキルを示す。具体例として、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル等が挙げられる。

【0020】

アリールとは、炭素原子数が6～14個の単環式または縮合多環式芳香族炭化水素、または、それらとシクロアルカン環の縮合により形成される縮合多環式炭化水素を示す。具体例として、単環式芳香族炭化水素であるフェニル等；縮合多環式芳香族炭化水素であるナフチル、アントリル、フェナントリル等；縮合多環式炭化水素であるインダン、テトラヒドロナフタレン、テトラヒドロアントラセン等が挙げられる。

【0021】

アリールオキシとは、炭素原子数が6～14個の単環式または縮合多環式芳香族炭化水素オキシ、または、それらとシクロアルカン環の縮合により形成される縮合多環式炭化水素オキシを示す。単環式芳香族炭化水素オキシであるフェノキシ等；縮合多環式芳香族炭化水素であるナフチルオキシ、アントリルオキシ、フェナントリルオキシ等；縮合多環式炭化水素であるインダンオキシ、テトラヒドロナフタレンオキシ、テトラヒドロアントラセンオキシ等が挙げられる。

【0022】

複素環とは、窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選択される1～4個のヘテロ原子を環内に有する飽和若しくは不飽和の単環式複素環または縮合多環式複素環を示す。

【0023】

飽和の単環式複素環の具体例として、窒素原子を環内に有するピロリジン、ピペリジン、ホモピペリジン、ピペラジン、イミダゾリジン等；酸素原子を環内に有するテトラヒドロフラン、テトラヒドロピラン等；硫黄原子を環内に有するテトラヒドロチオフェン、テトラヒドロチオピラン等；窒素原子と酸素原子を環内に有するオキサゾリジン、モルホリン等；窒素原子と硫黄原子を環内に有するチアゾリジン、チオモルホリン等が挙げられ、それらはベンゼン環等と縮合してテトラヒドロキノリン、テトラヒドロイソキノリン等の縮合多環式複素環を形成してもよい。

【0024】

不飽和の単環式複素環の具体例としては、窒素原子を環内に有するピリジン、ピリミジン、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、トリアジン等；酸素原子を環内に有するフラン等；硫黄原子を環内に有するチオフェン等；窒素原子と酸素原子を環内に有するオキサゾール等；窒素原子と硫黄原子を環内に有するチアゾール等が挙げられ、それらはベンゼン環等と縮合してインドール、インダゾール、キノリン、イソキノリン、フェナントリジン、ベンズイミダゾール、ベンゾトリアゾール、ベンゾオキサゾール、ベンゾイソオキサゾール、ベンゾチアゾール等の縮合多環式複素環を形成してもよい。

【0025】

アルキルアミノとは、モノまたはジアルキルアミノを示す。具体例として、モノアルキルアミノであるメチルアミノ、エチルアミノ等；ジアルキルアミノであるエチルメチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジヘキシルアミノ等が挙げられる。

【0026】

アリールアミノとは、モノまたはジアリールアミノを示す。具体例として、モノアリールアミノであるフェニルアミノ、ナフチルアミノ、エチルフェニルアミノ等；ジアリールアミノであるジフェニルアミノ等が挙げられる。

【0027】

アシルとは、ヒドロカルボニル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニル、アリールカルボニルまたは複素環カルボニルを示す。具体例として、ヒドロカルボニルであるホルミル；アルキルカルボニルであるアセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、バレリル、イソバレリル、ピバロイル、モノクロロアセチル、トリフルオロアセチル等；シクロアルキルカルボニルであるシクロペンタンカルボニル、シクロヘキサンカルボニル等；アリールカルボニルであるベンゾイル、ナフトイル、トルオイル等；複素環カルボニルであるフロイル、テノイル、ピコリノイル、ニコチノイル、イソニコチノイル等が挙げられる。

【0028】

アルケニルとは、炭素原子数が2～6個の直鎖または分枝のアルケニルを示す。具体例として、ビニル、アリル、プロペニル、ブテニル、ペンテニル、ヘキセニル、エチルプロペニル、メチルブテニル等が挙げられる。

【0029】

ハロゲンとは、フッ素、塩素、臭素またはヨウ素を示す。

【0030】

カルボキシ基のエステルとは、アルキルアルコール、アリールアルコール等とのエステルを示す。アルキルアルコールの具体例として、メタノール、エタノール、プロパノール、ブタノール、ベンジルアルコール、フェネチルアルコール等が挙げられる。アリールアルコールの具体例として、フェノール、ナフトール、アントロール、クレゾール、キシレノール等が挙げられる。

【0031】

カルボキシ基のアミドとは、アルキルアミン、シクロアルキルアミン、アリールアミン、複素環アミン等とのアミドを示す。アルキルアミンの具体例として、メチルアミン、エチルアミン、エチルメチルアミン、ジメチルアミン、ジエチルアミン、ベンジルアミン等が挙げられる。シクロアルキルアミンの具体例として、シクロペンチルアミン、シクロヘキシルアミン、シクロヘキシルメチルアミン等が挙げられる。アリールアミンの具体例と

して、アニリン、ナフチルアミン、ジフェニルアミン、エチルフェニルアミン、アニジン、トリイジン等が挙げられる。複素環アミンの具体例として、ベンゾフランアミン、キノリルアミン等が挙げられる。

【0032】

アルキルチオとは、炭素原子数1～6個の直鎖または分枝のアルキルチオを示す。具体例として、メチルチオ、エチルチオ、n-プロピルチオ、n-ブチルチオ、n-ペンチルチオ、n-ヘキシルチオ、イソプロピルチオ、イソブチルチオ、sec-ブチルチオ、tert-ブチルチオ、イソペンチルチオ等が挙げられる。

【0033】

アリールチオとは、炭素原子数が6～14個の単環式または縮合多環式芳香族炭化水素チオ、または、それらとシクロアルカン環の縮合により形成される縮合多環式炭化水素チオを示す。単環式芳香族炭化水素チオであるフェニルチオ等；縮合多環式芳香族炭化水素チオであるナフチルチオ、アントリルチオ、フェナントリルチオ等；縮合多環式炭化水素チオであるインダンチオ、テトラヒドロナフチルチオ、テトラヒドロアントリルチオ等が挙げられる。

【0034】

置換アルコキシ基とは、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アルコキシ基、アリール基で置換されたアルコキシ基、アリールオキシ基、シクロアルキル基、アリール基、アルコキシ基で置換されたアリール基、複素環基、アミノ基、アルキルアミノ基、アリールアミノ基、メルカプト基、アルキルチオ基、アリールチオ基、カルボキシ基またはそのエステル若しくはそのアミド、シアノ基、およびニトロ基から選択される1または複数の基を置換基として有するアルコキシ基を示す。

【0035】

置換アリールオキシ基とは、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アルコキシ基、アリールオキシ基、アルキル基、シクロアルキル基、アリール基、複素環基、アミノ基、アルキルアミノ基、アリールアミノ基、メルカプト基、アルキルチオ基、アリールチオ基、カルボキシ基またはそのエステル若しくはそのアミド、ホルミル基、アルキルカルボニル基、アリールカルボニル基、シアノ基、およびニトロ基から選択される1または複数の基を置換基として有するアリールオキシ基を示す。

【0036】

置換アルキル基とは、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アルコキシ基、アリールオキシ基、シクロアルキル基、アルケニル基、アリール基、ハロゲン原子で置換されたアリール基、複素環基、アミノ基、アルキルアミノ基、アリールアミノ基、メルカプト基、アルキルチオ基、アリールチオ基、カルボキシ基またはそのエステル若しくはそのアミド、ホルミル基、アルキルカルボニル基、アリールカルボニル基、シアノ基、およびニトロ基から選択される1または複数の基を置換基として有するアルキル基を示す。

【0037】

置換シクロアルキル基とは、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アルコキシ基、アリールオキシ基、アルキル基、シクロアルキル基、アリール基、複素環基、アミノ基、アルキルアミノ基、アリールアミノ基、メルカプト基、アルキルチオ基、アリールチオ基、カルボキシ基またはそのエステル若しくはそのアミド、ホルミル基、アルキルカルボニル基、アリールカルボニル基、シアノ基、およびニトロ基から選択される1または複数の基を置換基として有するシクロアルキル基を示す。

【0038】

置換アリール基とは、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アルコキシ基、ハロゲン原子で置換されたアルコキシ基、アリールオキシ基、アルキル基、ハロゲン原子で置換されたアルキル基、シクロアルキル基、アリール基、複素環基、アミノ基、アルキルアミノ基、アリールアミノ基、メルカプト基、アルキルチオ基、アリールチオ基、カルボキシ基またはそのエステル若しくはそのアミド、カルボニル基（オキシ基）、ホルミル基、アルキルカルボニル基、アリールカルボニル基、チオカルボニル基（チオキシ基）、シアノ基、および

ニトロ基から選択される 1 または複数の基を置換基として有するアリール基を示す。

【0039】

置換複素環基とは、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アルコキシ基、ハロゲン原子で置換されたアルコキシ基、アリールオキシ基、アルキル基、ハロゲン原子で置換されたアルキル基、シクロアルキル基、アリール基、複素環基、アミノ基、アルキルアミノ基、アリールアミノ基、メルカプト基、アルキルチオ基、アリールチオ基、カルボキシ基またはそのエステル若しくはそのアミド、カルボニル基（オキソ基）、ホルミル基、アルキルカルボニル基、アリールカルボニル基、チオカルボニル基（チオキソ基）、シアノ基、およびニトロ基から選択される 1 または複数の基を置換基として有する複素環基を示す。

【0040】

置換アルキルアミノ基とは、そのアルキル部分が、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アルコキシ基、アリールオキシ基、シクロアルキル基、アリール基、複素環基、アミノ基、アルキルアミノ基、アリールアミノ基、メルカプト基、アルキルチオ基、アリールチオ基、カルボキシ基またはそのエステル若しくはそのアミド、ホルミル基、アルキルカルボニル基、アリールカルボニル基、シアノ基、およびニトロ基から選択される 1 または複数の基を置換基として有するアミノ基を示す。

【0041】

置換アリールアミノ基とは、そのアリール部分が、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アルコキシ基、アリールオキシ基、アルキル基、シクロアルキル基、アリール基、複素環基、アミノ基、アルキルアミノ基、アリールアミノ基、メルカプト基、アルキルチオ基、アリールチオ基、カルボキシ基またはそのエステル若しくはそのアミド、カルボニル基（オキソ基）、ホルミル基、アルキルカルボニル基、アリールカルボニル基、チオカルボニル基（チオキソ基）、シアノ基、およびニトロ基から選択される 1 または複数の基を置換基として有するアミノ基を示す。

【0042】

置換アシル基とは、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アルコキシ基、アリールオキシ基、シクロアルキル基、アリール基、複素環基、アミノ基、アルキルアミノ基、アリールアミノ基、メルカプト基、アルキルチオ基、アリールチオ基、カルボキシ基またはそのエステル若しくはそのアミド、ホルミル基、アルキルカルボニル基、アリールカルボニル基、シアノ基、およびニトロ基から選択される 1 または複数の基を置換基として有するアシル基を示す。

【0043】

置換アルケニル基とは、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アルコキシ基、アリールオキシ基、シクロアルキル基、アリール基、複素環基、アミノ基、アルキルアミノ基、アリールアミノ基、カルボキシ基またはそのエステル若しくはそのアミド、ホルミル基、アルキルカルボニル基、アリールカルボニル基、シアノ基、およびニトロ基から選択される 1 または複数の基を置換基として有するアルキルチオ基を示す。

【0044】

置換アルキルチオ基とは、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アルコキシ基、アリール基で置換されたアルコキシ基、アリールオキシ基、シクロアルキル基、アリール基、アルコキシ基で置換されたアリール基、複素環基、アミノ基、アルキルアミノ基、アリールアミノ基、カルボキシ基またはそのエステル若しくはそのアミド、ホルミル基、アルキルカルボニル基、アリールカルボニル基、シアノ基、およびニトロ基から選択される 1 または複数の基を置換基として有するアルキルチオ基を示す。

【0045】

置換アリールチオ基とは、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アルコキシ基、アリールオキシ基、アルキル基、シクロアルキル基、アリール基、複素環基、アミノ基、アルキルアミノ基、アリールアミノ基、カルボキシ基またはそのエステル若しくはそのアミド、ホルミル基、アルキルカルボニル基、アリールカルボニル基、シアノ基、およびニトロ基から選択される 1 または複数の基を置換基として有するアルキルチオ基を示す。

【0046】

本発明化合物が、遊離のヒドロキシ基、アミノ基、アルキルアミノ基、アリールアミノ基またはメルカプト基を置換基として有する場合、それらの置換基は保護基で保護されていてもよい。また、複素環基が窒素原子を有する場合も、該窒素原子は保護基で保護されていてもよい。

【0047】

ヒドロキシ基の保護基とは、アリル等の無置換アルケニル基、テトラヒドロピラニル基、テトラヒドロフラニル基等の無置換複素環基；メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、イソブトキシカルボニル基、tert-ブトキシカルボニル基、ビニルオキシカルボニル基、アリルオキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基、p-メトキシベンジルオキシカルボニル等のエステル基；トリメチルシリル基、トリエチルシリル基、トリイソプロピルシリル基、tert-ブチルジメチルシリル基、tert-ブチルジフェニルシリル基等の置換シリル基；等の保護基として汎用されるものを示す。

【0048】

アミノ基、アルキルアミノ基、アリールアミノ基または複素環基が窒素原子を環内に有する場合における窒素原子の保護基とは、アリル基等の無置換アルケニル基；トリクロロアセチル基、トリフルオロアセチル基等の置換アシル基；ホルミル基、アセチル基、ベンゾイル基、ピコリノイル基等の無置換アシル基；メトキシカルボニル基、イソブトキシカルボニル基、tert-ブトキシカルボニル基、2,2,2-トリクロロエトキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基、ジフェニルメトキシカルボニル基、フェノキシカルボニル基等のエステル基；トルエンシルホニル基、2,4,6-トリメチルベンゼンシルホニル基等の置換シルホニル基；メタンシルホニル基、ベンゼンシルホニル基等の無置換シルホニル基；等の保護基として汎用されるものを示す。

【0049】

メルカプト基の保護基とは、アリル基等の無置換アルケニル基；テトラヒドロピラニル基、テトラヒドロフラニル基等の無置換複素環基；メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、イソブトキシカルボニル基、tert-ブトキシカルボニル基、ビニルオキシカルボニル基、アリルオキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基、p-メトキシベンジルオキシカルボニル等のエステル；等の保護基として汎用されるものを示す。

【0050】

本発明化合物における『塩』とは、医薬として許容される塩であれば、特に制限はなく、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸等の無機酸との塩、酢酸、フマル酸、マレイン酸、コハク酸、クエン酸、酒石酸、アジピン酸、乳酸、メタンシルホン酸、トリフルオロメタンシルホン酸、p-トルエンシルホン酸等の有機酸との塩、リチウム、ナトリウム、カリウム等のアルカリ金属との塩、カルシウム、マグネシウム等のアルカリ土類金属との塩、アンモニア、ヨウ化メチル等との四級塩等が挙げられる。

【0051】

本発明化合物に幾何異性体または光学異性体が存在する場合は、それらの異性体も本発明の範囲に含まれる。

【0052】

さらに本発明化合物は水和物または溶媒和物の形態をとっていてもよい。

【0053】

(1) 本発明化合物における好ましい例として、下記i)~iii)が挙げられる。

【0054】

i) 一般式【I】において、環Aがベンゼン環である化合物。

【0055】

ii) 一般式【I】において、環Aがピロール環、ピラゾール環、イミダゾール環、[1,2,3] トリアゾール環、フラン環、チオフェン環、オキサゾール環、イソオキサゾール環、チアゾール環、イソチアゾール環、テトラヒドロインドール環、テトラヒドロベンゾフラン環およびテトラヒドロベンゾ[b]チオフェン環から選択される化合物。環Aはピラ

ゾール環、フラン環、チオフェン環またはテトラヒドロベンゾ [b] チオフェン環がより好ましく、チオフェン環であることが特に好ましい。

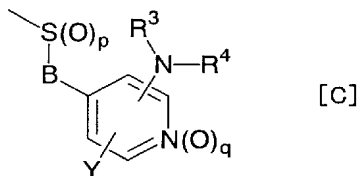
【0056】

iii) 一般式 [I] において、環 A がピリジン環、ピリダジン環、ピリミジン環、ピラジン環、[1, 2, 3] トリアジン環、[1, 2, 4] トリアジン環、[1, 2, 3, 4] テトラジン環、テトラヒドロキノリン環、テトラヒドロイソキノリン環、テトラヒドロキキサリン環およびテトラヒドロシンノリン環から選択される化合物。環 A はピリジン環またはピラジン環がより好ましく、ピリジン環であることが特に好ましい。

【0057】

(2) 本発明化合物におけるより好ましい例として、前記 (1) i) ~ iii) の規定を満足し、かつ、一般式 [I] における、部分構造 [C]

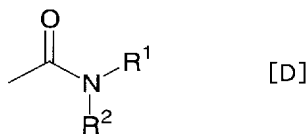
【化2】



【0058】

と部分構造 [D]

【化3】



【0059】

が環 A 上の隣接する炭素原子に結合した化合物が挙げられる。

【0060】

(3) 本発明化合物におけるさらに好ましい例として、前記 (1) ii) ~ iii) の規定、かつ、前記 (2) の規定を満足し、さらに、部分構造 [C] または部分構造 [D] が、環 A 上のヘテロ原子の α 位に位置する炭素原子と結合している化合物が挙げられる。

【0061】

(4) 本発明化合物における個々の置換基の好ましい例は、一般式 [I] において
イ) R^1 および R^2 が同一または異なって、水素原子、置換若しくは無置換アリール基、または無置換複素環基であるもの、

ロ) R^3 および R^4 が同一または異なって、水素原子、置換若しくは無置換アルキル基、無置換シクロアルキル基、または $-Z-R^5$ であるもの、

ハ) または、 R^3 と R^4 が一緒になって、形成された置換または無置換複素環基であるもの、

ニ) R^5 が置換または無置換アルキル基、置換アリール基、または無置換複素環基であるもの、

ホ) X および Y が水素原子であるもの、

ヘ) Z が $-CO-$ 、 $-COO-$ 、 $-CONR^6$ または $-SO_2-$ であるもの、

ト) R^6 が水素原子であるもの、

チ) p が 0 であるもの、

リ) q が 0 であるものである。無論、上記イ) からリ) で定義された選択肢は任意に組み合わせることができる。

【0062】

(5) 本発明化合物における個々の置換基のより好ましい例は、一般式[I]において、
 イ) R^1 が置換若しくは無置換アリール基、または無置換複素環基であるもの、
 ロ) R^2 が水素原子であるもの、
 ハ) R^3 が水素原子、または無置換アルキル基であるもの、
 ニ) R^4 が水素原子、置換若しくは無置換アルキル基、無置換シクロアルキル基、または
 $-Z-R^5$ であるもの、
 ホ) または、 R^3 と R^4 が一緒になって、形成された置換または無置換複素環基であるもの、
 ヘ) R^5 が置換若しくは無置換アルキル基、置換アリール基、または無置換複素環基であるものである。無論、上記イ) からヘ) で定義された選択肢は任意に組み合わせることができる。

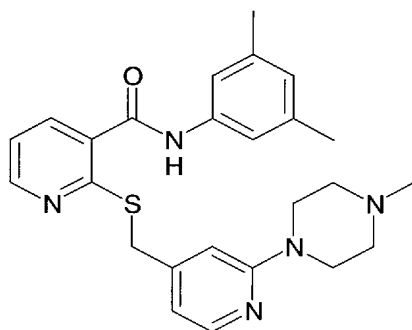
【0063】

本発明化合物における特に好ましい具体的化合物例を以下に示す。

【0064】

・ N-(3, 5-ジメチルフェニル)-2-[2-(4-メチルピペラジーン-1-イル)ピリジン-4-イルメチルチオ]ピリジン-3-カルボキサミド

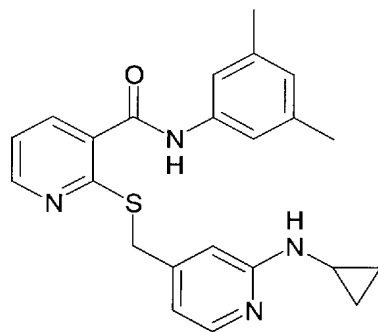
【化4】



【0065】

・ 2-[2-(2-シクロプロピルアミノピリジン-4-イルメチルチオ)-N-(3, 5-ジメチルフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド

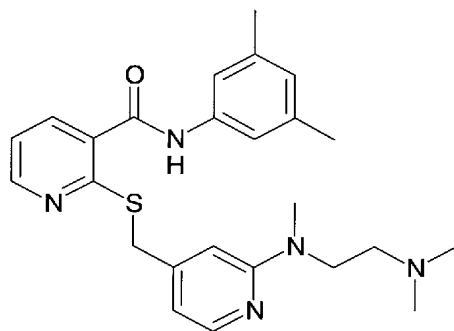
【化5】



【0066】

・ 2-[N-(2-ジメチルアミノエチル)-N-メチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ]-N-(3, 5-ジメチルフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド

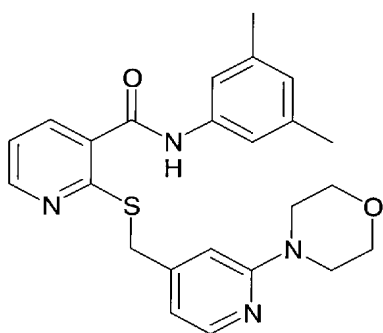
【化6】



【0067】

・N-(3,5-ジメチルフェニル)-2-(2-モルホリノピリジン-4-イルメチルチオ)ピリジン-3-カルボキサミド

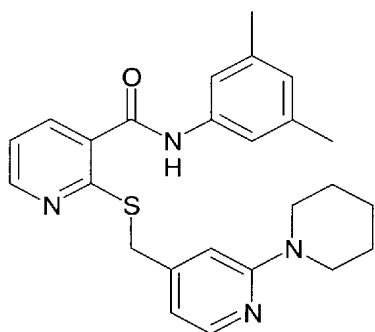
【化7】



【0068】

・N-(3,5-ジメチルフェニル)-2-[2-(ピペリジン-1-イル)ピリジン-4-イルメチルチオ]ピリジン-3-カルボキサミド

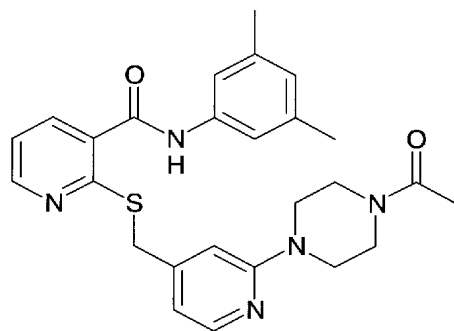
【化8】



【0069】

・2-[2-(4-アセチルピペラジン-1-イル)ピリジン-4-イルメチルチオ]-N-(3,5-ジメチルフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド

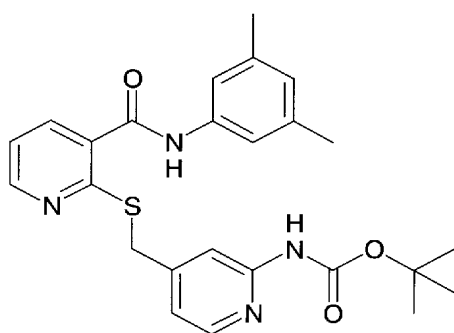
【化 9】



【0070】

・ 2- (2-tert-ブトキシカルボニルアミノピリジン-4-イルメチルチオ) -N
- (3, 5-ジメチルフェニル) ピリジン-3-カルボキサミド

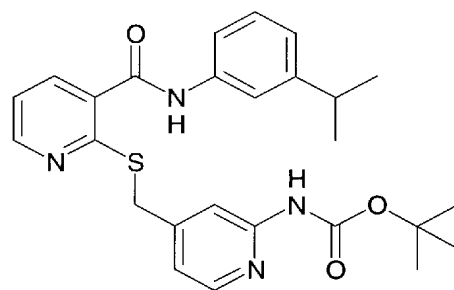
【化10】



【0071】

・ 2- (2-tert-ブトキシカルボニルアミノピリジン-4-イルメチルチオ) -N
- (3-イソプロピルフェニル) ピリジン-3-カルボキサミド

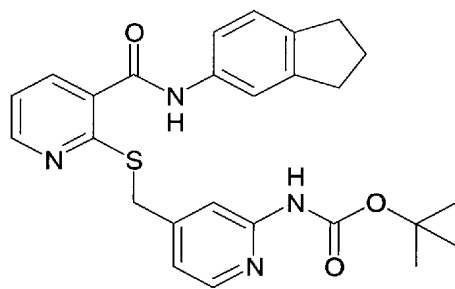
【化11】



【0072】

・ 2- (2-tert-ブトキシカルボニルアミノピリジン-4-イルメチルチオ) -N
- (インダン-5-イル) ピリジン-3-カルボキサミド

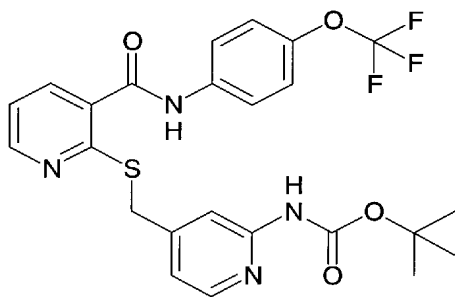
【化12】



【0073】

・2-（2-tert-ブトキシカルボニルアミノピリジン-4-イルメチルチオ）-N-（4-トリフルオロメトキシフェニル）ピリジン-3-カルボキサミド

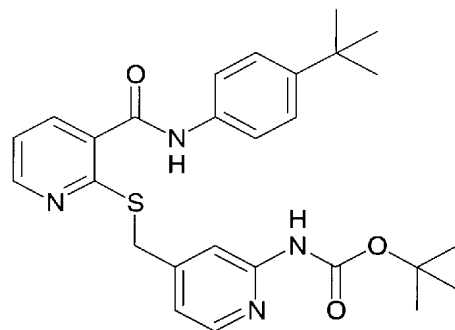
【化13】



【0074】

・2-（2-tert-ブトキシカルボニルアミノピリジン-4-イルメチルチオ）-N-（4-tert-ブチルフェニル）ピリジン-3-カルボキサミド

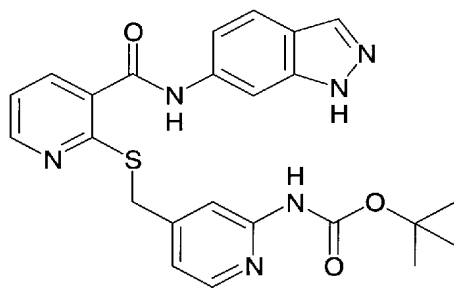
【化14】



【0075】

・2-（2-tert-ブトキシカルボニルアミノピリジン-4-イルメチルチオ）-N-（1H-インダゾール-6-イル）ピリジン-3-カルボキサミド

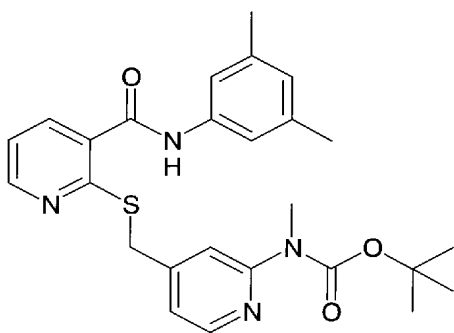
【化15】



【0076】

・2-〔2-(N-tert-ブトキシカルボニル-N-メチルアミノ)ピリジン-4-イルメチルチオ〕-N-(3,5-ジメチルフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド

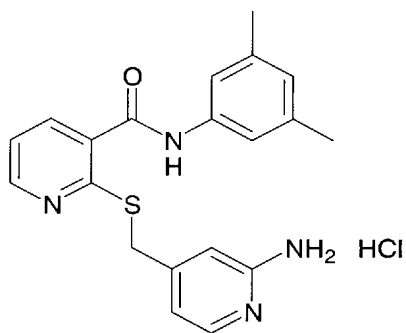
【化16】



【0077】

・2-(2-アミノピリジン-4-イルメチルチオ)-N-(3,5-ジメチルフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド 1 塩酸塩

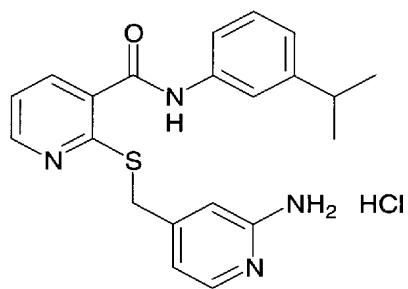
【化17】



【0078】

・2-(2-アミノピリジン-4-イルメチルチオ)-N-(3-イソプロピルフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド 1 塩酸塩

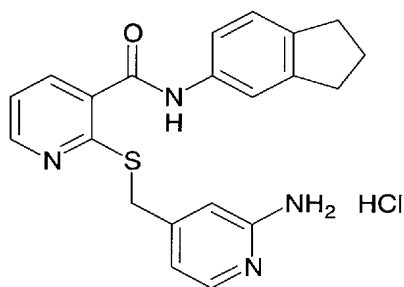
【化 1 8】



【0 0 7 9】

・ 2-((2-amino-4-methylthio)pyridin-5-yl)pyridine-3-carboxamide 1 塩酸塩

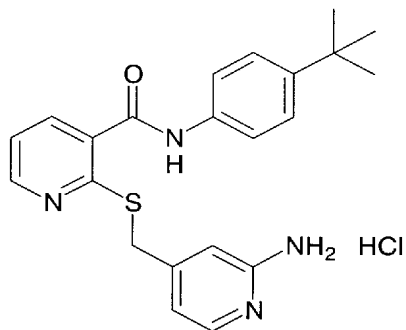
【化 1 9】



【0 0 8 0】

・ 2-((2-amino-4-methylthio)pyridin-5-yl)pyridine-3-carboxamide 1 塩酸塩

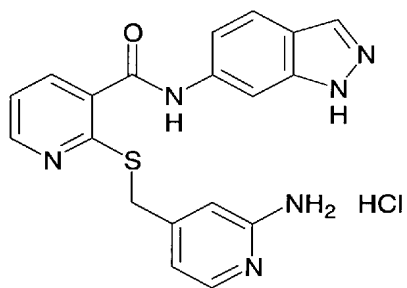
【化 2 0】



【0 0 8 1】

・ 2-((2-amino-4-methylthio)pyridin-5-yl)pyridine-3-carboxamide 1 塩酸塩

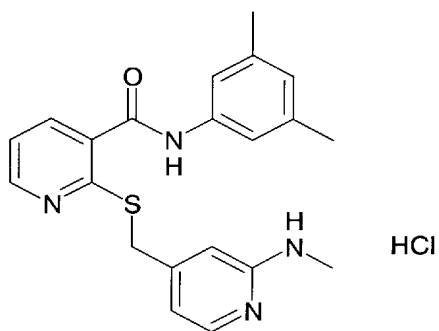
【化 2 1】



【0082】

・N-(3,5-ジメチルフェニル)-2-(2-メチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ)ピリジン-3-カルボキサミド 1 塩酸塩

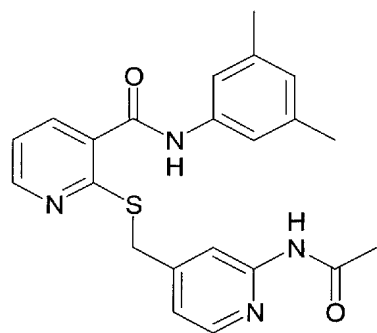
【化 2 2】



【0083】

・2-(2-アセチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ)-N-(3,5-ジメチルフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド

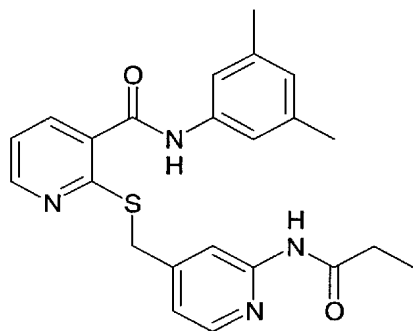
【化 2 3】



【0084】

・N-(3,5-ジメチルフェニル)-2-(2-プロピオニルアミノピリジン-4-イルメチルチオ)ピリジン-3-カルボキサミド

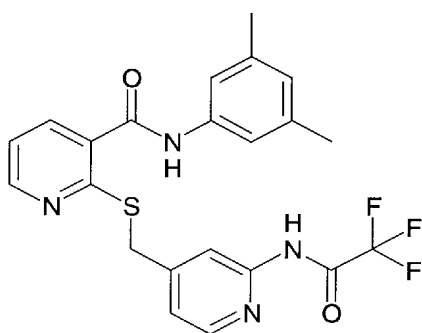
【化 2 4】



【0085】

・ N-(3,5-ジメチルフェニル)-2-(2-トリフルオロアセチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ)ピリジン-3-カルボキサミド

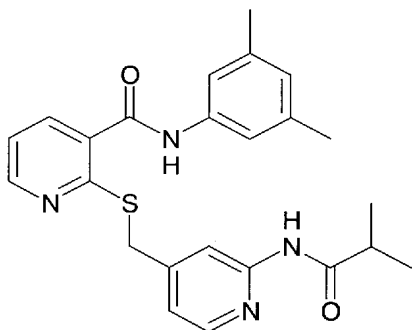
【化 2 5】



【0086】

・ N-(3,5-ジメチルフェニル)-2-(2-イソブチリルアミノピリジン-4-イルメチルチオ)ピリジン-3-カルボキサミド

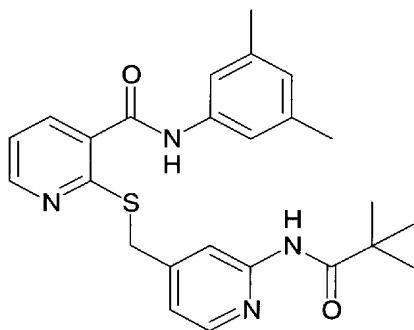
【化 2 6】



【0087】

・ N-(3,5-ジメチルフェニル)-2-(2-ピバロイルアミノピリジン-4-イルメチルチオ)ピリジン-3-カルボキサミド

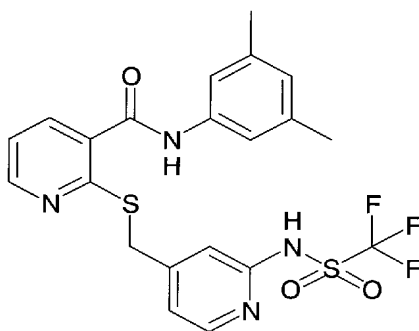
【化 2 7】



【0088】

・N-(3,5-ジメチルフェニル)-2-(2-トリフルオロメタンシルホニルアミノ
ピリジン-4-イルメチルチオ)ピリジン-3-カルボキサミド

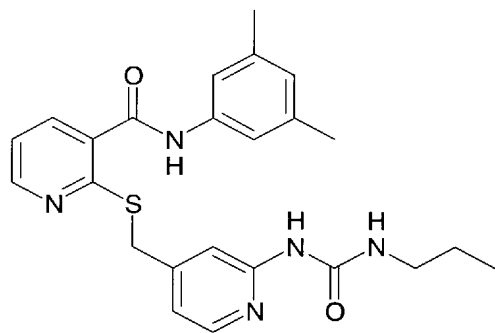
【化 2 8】



【0089】

・N-(3,5-ジメチルフェニル)-2-[2-(N'-n-プロピルウレイド)ピリ
ジン-4-イルメチルチオ]ピリジン-3-カルボキサミド

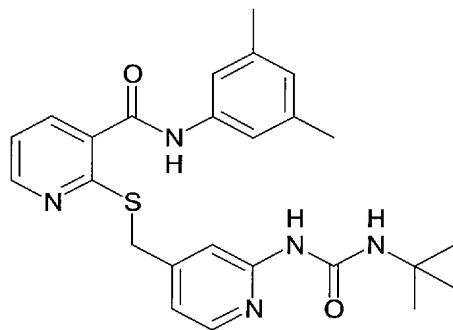
【化 2 9】



【0090】

・2-[2-(N'-tert-ブチルウレイド)ピリジン-4-イルメチルチオ]-N
-(3,5-ジメチルフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド

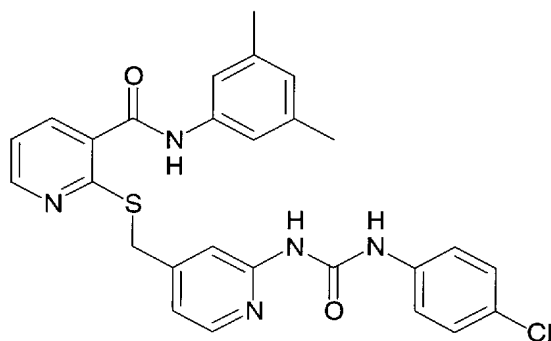
【化 3 0】



【0091】

・ 2- [2- (N'-4-クロロフェニルウレイド) ピリジン-4-イルメチルチオ] -
N-(3,5-ジメチルフェニル) ピリジン-3-カルボキサミド

【化 3 1】



【0092】

本発明化合物は、以下の方法により製造することができる。尚、個々の具体的な製造方法については、後述の実施例【製造例の項】で詳細に説明をする。また、下記の合成経路中で使用されているHalはハロゲン原子を、Bocはtert-ブトキシカルボニル基を、TBDMsはtert-ブチルジメチルシリル基をそれぞれ示す。

【0093】

本発明化合物の製造方法は、以下に示す方法に大別することができ、置換基の種類に応じて、適宜その方法を選択することができる。

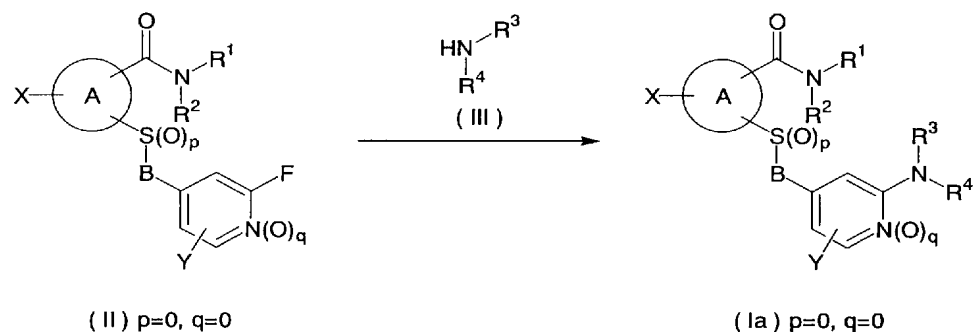
【0094】

1) 本発明化合物 (Ia) (R³、R⁴がアルキル、アリール、水素原子等) は、合成経路1に従い製造することができる。すなわち、本発明化合物 (Ia) は、原料化合物 (II) とアミン (III) を、無溶媒またはトリブチルアミン等の有機溶媒中、100℃から200℃で、1時間から12時間反応させることにより得ることができる。

【0095】

合成経路 1

【化 3 2】



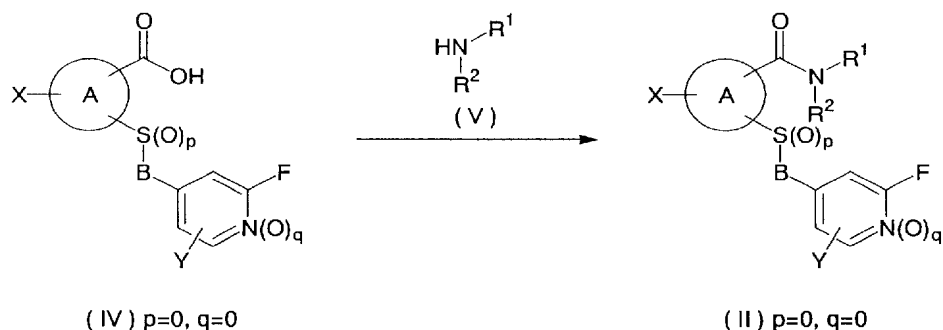
【0096】

原料化合物 (I I) は、合成経路 1-1 に従い製造することができる。すなわち、原料化合物 (I I) は、原料化合物 (I V) とアミン (V) を、塩化メチレン、N, N-ジメチルホルムアミド (DMF) 等の有機溶媒中、N, N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド (DCC)、O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-1, 1, 3, 3-テトラメチルウロニウム ヘキサフルオロフォスフェート (HATU)、N-ベンジル-N'-シクロヘキシルカルボジイミドポリマーバウンド等の縮合剤、およびN, N-ジイソプロピルエチルアミン等の塩基の存在下、室温から 50℃で、1時間から 24時間反応させることにより得ることができる。

【0097】

合成経路 1-1

【化 3 3】



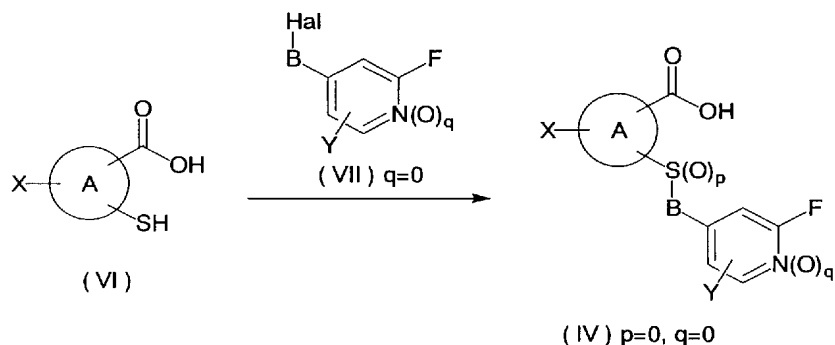
【0098】

原料化合物 (I V) は、合成経路 1-2 に従い製造することができる。すなわち、原料化合物 (I V) は、原料化合物 (V I) と原料化合物 (V I I) を、DMF 等の有機溶媒中、トリエチルアミン等の塩基存在下、0℃から室温で、1時間から 12時間反応させることにより得ることができる。

【0099】

合成経路 1-2

【化 3 4】



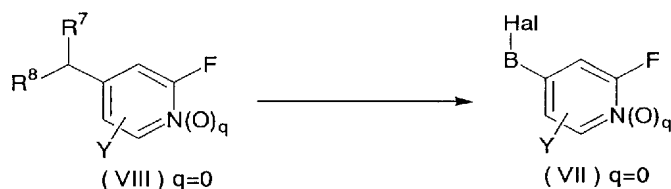
【0 1 0 0】

原料化合物 (V I I) は、合成経路 1-3 に従い製造することができる。すなわち、原料化合物 (V I I) は、原料化合物 (V I I I) を、アセトニトリル等の有機溶媒中、過酸化ベンゾイル等のラジカル開始剤および N-クロロコハク酸イミド、N-ブロモコハク酸イミド等のハロゲン化剤存在下、1 時間から 12 時間加熱還流することにより得ることができる。下記の合成経路中で使用されている R^7 および R^8 は水素原子、アルキル基等を示す。

【0 1 0 1】

合成経路 1-3

【化 3 5】



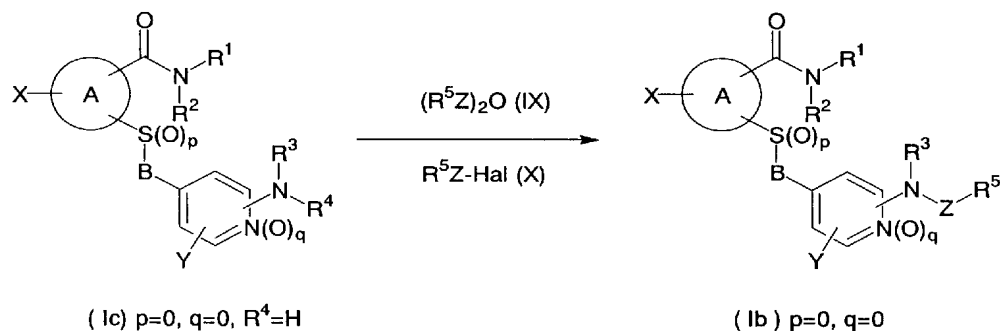
【0 1 0 2】

2) 本発明化合物 (I b) ($Z=CO, SO_2$ 等) は、合成経路 2 に従い製造することができる。すなわち、本発明化合物 (I c) と無水酢酸等の酸無水物 (I X) またはピバロイルクロリド等の酸ハロゲン化物 (X) を、ピリジン等の有機溶媒中、0℃から 80℃で、1 時間から 12 時間反応させることにより得ることができる。

【0 1 0 3】

合成経路 2

【化 3 6】



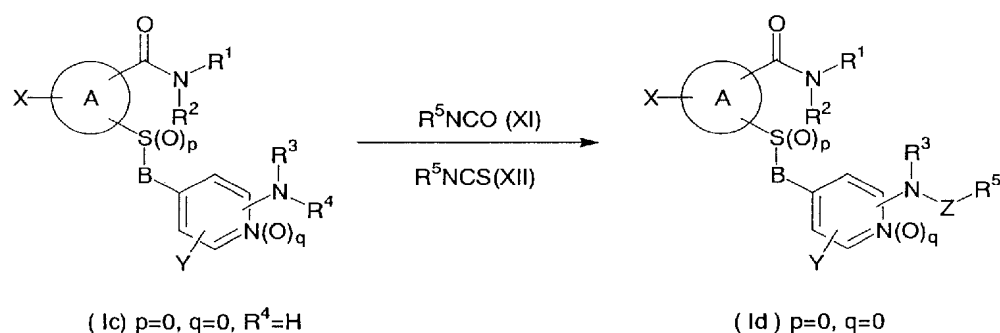
【0104】

3) 本発明化合物 (I d) ($Z=CONH$ 、 $CSNH$ 等) は、合成経路 3 に従い製造することができる。すなわち、本発明化合物 (I d) は、本発明化合物 (I c) とイソシアン酸 n -プロピル等のイソシアン酸エステル (XI) またはイソチオシアン酸メチル等のイソチオシアン酸エステル (XII) を、DMF 等の有機溶媒中、室温から $100^{\circ}C$ で、1 時間から 12 時間反応させることにより得ることができる。

【0105】

合成経路 3

【化 3 7】



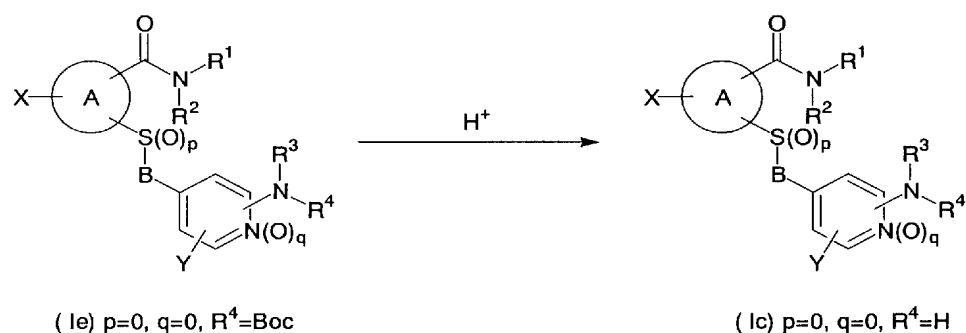
【0106】

4) 本発明化合物 (I c) は、合成経路 4 に従い製造することができる。すなわち、本発明化合物 (I c) は、本発明化合物 (I e) を、4 N 塩化水素ジオキサン等の酸性有機溶媒中、 $0^{\circ}C$ から室温で、1 時間から 12 時間反応させることにより得ることができる。

【0107】

合成経路 4

【化 3 8】



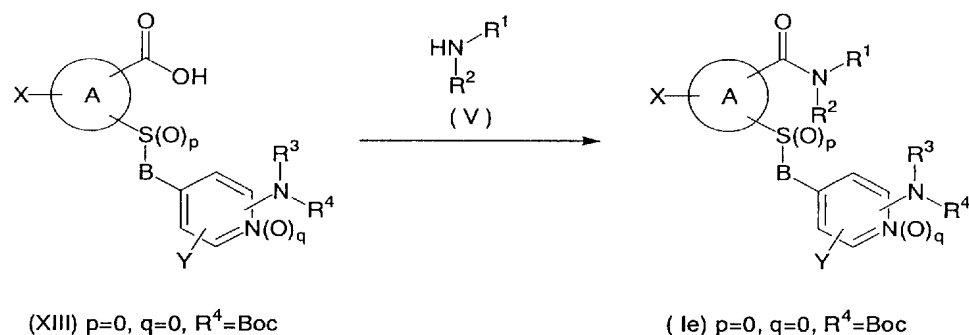
【0108】

5) 本発明化合物 (I e) は、合成経路5に従い製造することができる。すなわち、本発明化合物 (I e) は、原料化合物 (X I I I) とアミン (V) を、塩化メチレン、DMF等の有機溶媒中、DCC、HATU、N-ベンジル-N'-シクロヘキシルカルボジイミドポリマーバウンド等の縮合剤、およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン等の塩基存在下、室温から50℃で、1時間から12時間反応させることにより得ることができる。

【0109】

合成経路5

【化39】



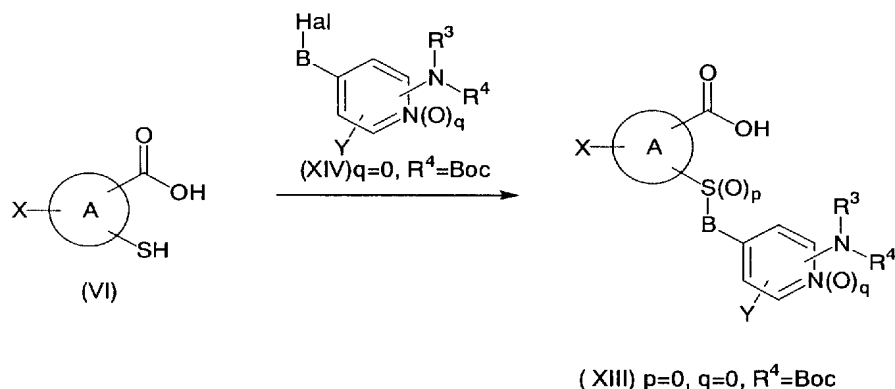
【0110】

原料化合物 (X I I I) は、合成経路5-1に従い製造することができる。すなわち、原料化合物 (X I I I) は、原料化合物 (V I) と原料化合物 (X I V) を、DMF等の有機溶媒中、トリエチルアミン等の塩基存在下、0℃から室温で、1時間から12時間反応させることにより得ることができる。

【0111】

合成経路5-1

【化40】



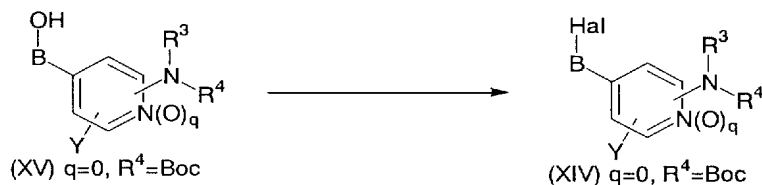
【0112】

原料化合物 (X I V) は合成経路5-2に従い製造することができる。すなわち、原料化合物 (X I V) は、原料化合物 (X V) と四臭化炭素-トリフェニルホスフィン等のハロゲン化剤を、塩化メチレン等の有機溶媒中、0℃から室温で、1時間から4時間反応させることにより得ることができる。

【0113】

合成経路5-2

【化 4 1】



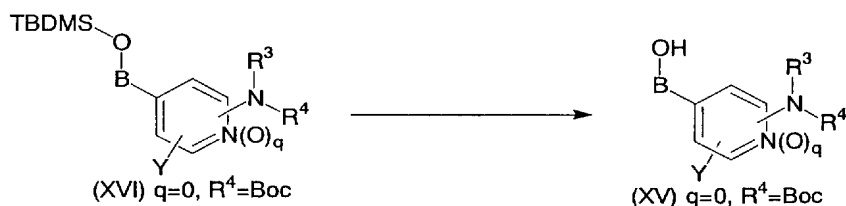
【 0 1 1 4】

原料化合物 (XV) (R^3 =アルキル等) は合成経路 5-3 に従い製造することができる。すなわち、原料化合物 (XV) は、原料化合物 (XVI) を、テトラヒドロフラン等の有機溶媒中、テトラブチルアンモニウムフルオリド等の脱シリル化剤存在下、 0°C から 80°C で反応させることにより得ることができる。

【 0 1 1 5】

合成経路 5-3

【化 4 2】



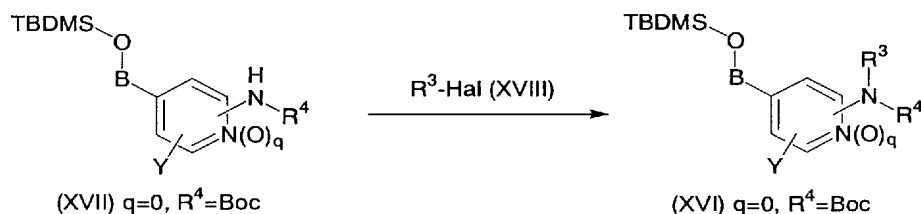
【 0 1 1 6】

原料化合物 (XVI) は合成経路 5-4 に従い製造することができる。すなわち、原料化合物 (XVI) は、原料化合物 (XVII) と R^3 -ハライド (XVIII) (R^3 =アルキル等) を、テトラヒドロフラン等の有機溶媒中、水素化ナトリウム等の塩基存在下、 0°C から室温で、1 時間から 12 時間反応させることにより得ることができる。

【 0 1 1 7】

合成経路 5-4

【化 4 3】



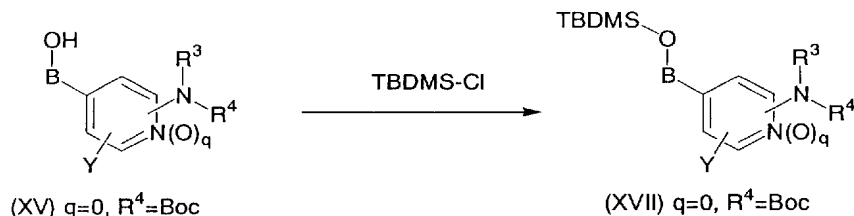
【 0 1 1 8】

原料化合物 (XVIII) は、合成経路 5-5 に従い製造することができる。すなわち、原料化合物 (XVIII) は、原料化合物 (XV) (R^3 =水素原子) と塩化 tert-ブチルジメチルシランを、DMF 等の有機溶媒中、イミダゾール等の塩基存在下、 0°C から室温で、1 時間から 12 時間反応させることにより得ることができる。

【 0 1 1 9】

合成経路 5-5

【化 4 4】



【0 1 2 0】

原料化合物 (XV) は合成経路 5-6 に従い製造することができる。すなわち、原料化合物 (XV) ($R^3=\text{水素原子}$) は、原料化合物 (XIX) と *tert*-ブチルジカーボネートを、*tert*-ブタノール中、 0°C から 80°C で、1 時間から 12 時間反応させることにより得ることができる。

【0 1 2 1】

合成経路 5-6

【化 4 5】



【0 1 2 2】

前記の合成経路により製造した本発明化合物は、汎用されている技術を使用して、前述した塩、水和物または溶媒和物の形態とすることもできる。

【0 1 2 3】

本発明化合物の有用性を見出すため、薬物の血管新生阻害効果を評価する方法である VEGF 誘発 HUVEC 増殖反応評価系 (HUVEC: 正常ヒトさい帯静脈由来血管内皮細胞) を使用して、本発明化合物の細胞増殖阻害効果試験を実施し、その血管新生阻害効果を評価した。その詳細については、後述の実施例【薬理試験の項】で説明するが、本発明化合物は優れた細胞増殖阻害作用を示し、血管新生阻害効果を有することを見出した。

【0 1 2 4】

前述したように血管新生は、癌、慢性関節リウマチ、加齢性黄斑変性症、糖尿病性網膜症、未熟児網膜症、網膜静脈閉塞症、ポリプ状脈絡膜血管症、尋常性乾癬、粥状動脈硬化、糖尿病黄斑浮腫等の疾患と深く関係していることが報告されている。したがって、本発明化合物は、血管新生が関与するそれら疾患の治療剤として非常に期待されるものである。

【0 1 2 5】

本発明化合物は経口でも、非経口でも投与することができる。投与剤型として、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、注射剤、点眼剤等が挙げられ、それらは汎用される技術を使用して製剤化することができる。

【0 1 2 6】

例えば、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤等の経口剤は、乳糖、マンニトール、デンプン、結晶セルロース、軽質無水ケイ酸、炭酸カルシウム、リン酸水素カルシウム等の賦形剤、ステアリン酸、ステアリン酸マグネシウム、タルク等の滑沢剤、デンプン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン等の結合剤、カルボキシメチルセルロース、低置換度ヒドロキシプロピルメチルセルロース

、クエン酸カルシウム等の崩壊剤、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、マクロゴール、シリコーン樹脂等のコーティング剤、パラオキシ安息香酸エチル、ベンジルアルコール等の安定化剤、甘味料、酸味料、香料等の矯味矯臭剤等を必要に応じて使用して、調製することができる。

【0127】

また、注射剤、点眼剤等の非経口剤は、塩化ナトリウム、濃グリセリン、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、塩化カリウム、ソルビトール、マンニトール等の等張化剤、リン酸ナトリウム、リン酸水素ナトリウム、酢酸ナトリウム、クエン酸、水酢酸、トロメタモール等の緩衝化剤、ポリオキシエチレンソルビタンモノオレート、ステアリン酸ポリオキシ40、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油等の界面活性剤、クエン酸ナトリウム、エデト酸ナトリウム等の安定化剤、塩化ベンザルコニウム、パラベン、塩化ベンゾトニウム、パラオキシ安息香酸エステル、安息香酸ナトリウム、クロロブタノール等の防腐剤等、塩酸、クエン酸、リン酸、酢酸、水酸化ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム等のpH調整剤、ベンジルアルコール等の無痛化剤等を必要に応じて使用し、調製することができる。

【0128】

本発明化合物の投与量は、症状、年齢、剤型等により適宜選択して使用することができる。例えば、経口剤は通常1日当たり0.01~1000mg、好ましくは1~100mgを1回または数回に分けて投与することができる。

【0129】

また、点眼剤は通常0.0001%~10%(w/v)、好ましくは0.01%~5%(w/v)の濃度のものを1回または数回に分けて投与することができる。

【0130】

以下に、本発明化合物の製造例、製剤例ならびに薬理試験の結果を示す。尚、これらの例示は本発明をよりよく理解するためのものであり、本発明の範囲を限定するものではない。

【0131】

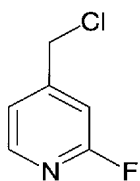
【製造例】

参考例1

4-クロロメチル-2-フルオロピリジン（参考化合物1-1）

室温下、2-フルオロ-4-ピコリン（5.0g、45mmol）のアセトニトリル（25mL）溶液にN-クロロコハク酸イミド（8.8g、66mmol）、酢酸（0.15mL）および過酸化ベンゾイル（220mg、0.91mmol）を加え、2時間加熱還流した。反応溶液を室温まで冷却した後、その反応溶液に水（200mL）を加え、酢酸エチル（300mL）で抽出した。有機層を飽和食塩水（200mL）で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。その有機層を減圧下で濃縮し、得られた残渣をヘキサン/酢酸エチル（1：1）に溶解後、不溶物をろ去した。ろ液を減圧下で濃縮し、標記参考化合物6.5gを粗生成物として得た。

【化46】



【0132】

¹H-NMR（500MHz，DMSO-d₆）

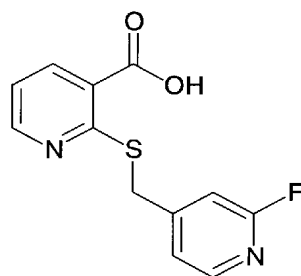
δ 4.83（s，2H），7.26（s，1H），7.43（d，J = 5.2 Hz，1H），8.27（d，J = 5.2 Hz，1H）

参考例 2

2-(2-フルオロピリジン-4-イルメチルチオ)ピリジン-3-カルボン酸(参考化合物 2-1)

氷冷下、4-クロロメチル-2-フルオロピリジン(参考化合物 1-1、5.5 g、38 mmol)および2-メルカプトニコチン酸(6.2 g、40 mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(40 mL)溶液にトリエチルアミン(7.0 mL、50 mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(20 mL)溶液を加え、室温で12時間攪拌した。反応溶液に酢酸エチル(50 mL)を加え、0.1 N水酸化ナトリウム水溶液(100 mL)で抽出した。水層を1 N塩酸でpH 5とし、析出した結晶をろ取した。その結晶を減圧下、80℃で乾燥し、標記参考化合物 5.3 gを褐色固体として得た(収率53%)。

【化 4 7】



【0133】

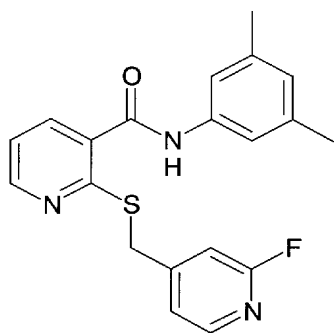
$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6)

δ 4.43 (s, 2H), 7.20 (s, 1H), 7.23 (dd, J = 7.9, 4.9 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.24 (dd, J = 7.9, 1.8 Hz, 1H), 8.64 (dd, J = 4.9, 1.8 Hz, 1H), 14.60 (br s, 1H)

参考例 3

N-(3,5-ジメチルフェニル)-2-(2-フルオロピリジン-4-イルメチルチオ)ピリジン-3-カルボキサミド(参考化合物 3-1)

室温下、2-(2-フルオロピリジン-4-イルメチルチオ)ピリジン-3-カルボン酸(参考化合物 2-1、1.5 g、5.7 mmol)、3,5-キシリジン(0.90 g、7.4 mmol)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(2.0 mL、11 mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(20 mL)溶液にO-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラウロニウムヘキサフルオロフォスフェート(3.0 g、7.9 mmol)を加え、12時間攪拌した。反応溶液に酢酸エチル(30 mL)を加え、飽和食塩水(50 mL)で洗浄後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。その有機層を減圧下で濃縮後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、標記参考化合物 0.91 gを無色固体として得た(収率44%)。



【0134】

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6)

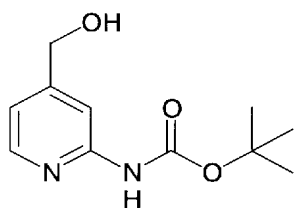
δ 2.26 (s, 6H), 4.46 (s, 2H), 6.76 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.29 (dd, J = 7.3, 4.6 Hz, 1H), 7.32 (s, 2H), 7.38 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.94 (dd, J = 7.3, 1.5 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.58 (dd, J = 4.6, 1.5 Hz, 1H), 10.32 (s, 1H)

参考例 4

(2-tert-ブトキシカルボニルアミノピリジン-4-イル) メタノール (参考化合物 4-1)

室温下、(2-アミノピリジン-4-イル) メタノール (3.0 g、24 mmol) の tert-ブタノール (60 mL) 溶液にジ-tert-ブチルジカーボネート (7.1 g、32 mmol) を加え、12 時間攪拌した。反応溶液を減圧下で濃縮後、得られた残渣を酢酸エチル (20 mL) に溶解し、不溶物をろ去した。ろ液を減圧下で濃縮後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、標記参考化合物 3.6 g を無色結晶として得た (収率 60%)。

【化 4 9】



【0135】

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl₃)

δ 1.56 (s, 9H), 1.86 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 4.73 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 7.00 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.53 (br s, 1H), 7.92 (s, 1H), 8.21 (d, J = 5.2 Hz, 1H)

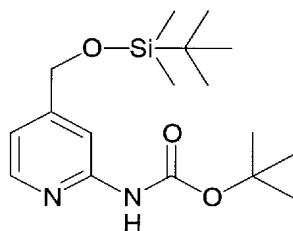
参考例 5

2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-(tert-ブチルジメチルシリルオキシメチル)ピリジン (参考化合物 5-1)

室温下、(2-tert-ブトキシカルボニルアミノピリジン-4-イル) メタノール (参考化合物 4-1、6.2 g、28 mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド (120 mL) 溶液に、イミダゾール (2.1 g、31 mmol) および塩化 tert-ブチルジメチルシリル (4.4 g、29 mmol) を加え、2 時間攪拌した。反応溶液に酢酸エチル (300 mL) を加え、水 (750 mL) と飽和食塩水 (200 mL) で洗浄後、

無水硫酸マグネシウムで乾燥した。有機層を減圧下で濃縮し、標記参考化合物 9.0 g を白色固体として得た（収率 96 %）。

【化50】



【0136】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6)

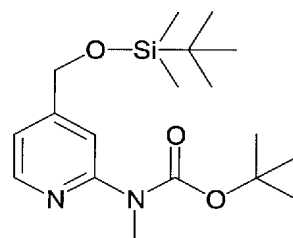
δ 0.09 (s, 6H), 0.92 (s, 9H), 1.46 (s, 9H), 4.72 (s, 2H), 6.93 (dd, J = 4.9, 0.9 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 8.16 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 9.67 (s, 1H)

参考例 6

2-(N-tert-ブトキシカルボニル-N-メチルアミノ)-4-(tert-ブチルジメチルシリルオキシメチル)ピリジン (参考化合物 6-1)

60 % 水素化ナトリウム (310 mg, 7.6 mmol) をヘキサン (5 mL) で洗浄し、N, N-ジメチルホルムアミド (20 mL) に懸濁させた。氷冷下、その懸濁液に 2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-(tert-ブチルジメチルシリルオキシメチル)ピリジン (参考化合物 5-1、1.3 g、3.7 mmol) を 15 分間かけて滴下し、さらに、ヨウ化メチル (2.4 mL、39 mmol) を加え、室温で一晩攪拌した。反応懸濁液に水 (70 mL) を加え、酢酸エチル (100 mL) で抽出した。有機層を飽和重曹水 (50 mL) と飽和食塩水 (100 mL) で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。その有機層を減圧下で濃縮し、標記参考化合物を含む混合物 1.4 g を橙赤色油状物として得た。

【化51】



【0137】

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl₃)

δ 0.11 (s, 6H), 0.95 (s, 9H), 1.51 (s, 9H), 3.39 (s, 3H), 4.73 (s, 2H), 7.01 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 8.31 (d, J = 5.2 Hz, 1H)

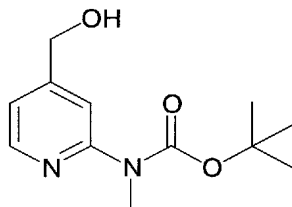
参考例 7

[2-(N-tert-ブトキシカルボニル-N-メチルアミノ)ピリジン-4-イル]メタノール (参考化合物 7-1)

室温下、2-(N-tert-ブトキシカルボニル-N-メチルアミノ)-4-(tert-ブチルジメチルシリルオキシメチル)ピリジン (参考化合物 6-1、1.4 g、3.7 mmol) のテトラヒドロフラン (20 mL) 溶液にテトラ-n-ブチルアンモニウ

ムフルオライド 3 水和物 (1.3 g、4.2 mmol) のテトラヒドロフラン (20 mL) 溶液を 5 分かけて加え、さらに 15 分間攪拌した。反応溶液に酢酸エチル (50 mL) および水 (100 mL) を加えて分配し、さらに、その水層を酢酸エチル (50 mL) で抽出した。それらの有機層を合わせて飽和食塩水 (100 mL) で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。その有機層を減圧下で濃縮後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、標記参考化合物 450 mg を赤褐色油状物として得た (収率 50%)。

【化 5 2】



【0138】

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3)

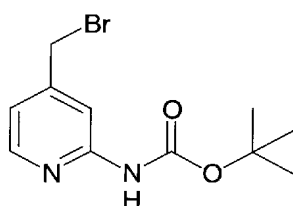
δ 1.53 (s, 9H), 1.93 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H), 3.40 (s, 3H), 4.73 (d, $J = 5.6$ Hz, 2H), 7.02 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 8.34 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H)

参考例 8

4-ブロモメチル-2-tert-ブトキシカルボニルアミノピリジン (参考化合物 8-1)

氷冷下、(2-tert-ブトキシカルボニルアミノピリジン-4-イル) メタノール (参考化合物 4-1、690 mg、3.1 mmol) の塩化メチレン (20 mL) 溶液にトリフェニルホスフィン (970 mg、3.7 mmol) および四臭化炭素 (1.5 g、4.6 mmol) を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応溶液に酢酸エチル (30 mL) を加え、飽和重曹水 (20 mL) と飽和食塩水 (20 mL) で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。有機層を減圧下で濃縮し、得られる固体に酢酸エチルを加えた後、ろ取し、標記参考化合物 550 mg を無色固体として得た (収率 62%)。

【化 5 3】



【0139】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3)

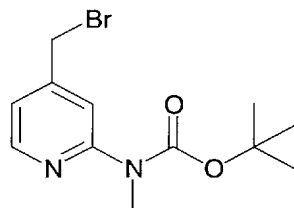
δ 1.54 (s, 9H), 4.38 (s, 2H), 6.99 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 7.61 (br s, 1H), 7.98 (s, 1H), 8.22 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H)

参考例 8 の製造方法に準じ、以下の参考化合物 8-2 を得た。

【0140】

4-ブロモメチル-2-(N-tert-ブトキシカルボニル-N-メチルアミノ)ピリジン (参考化合物 8-2)

【化 5 4】



【0 1 4 1】

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6)

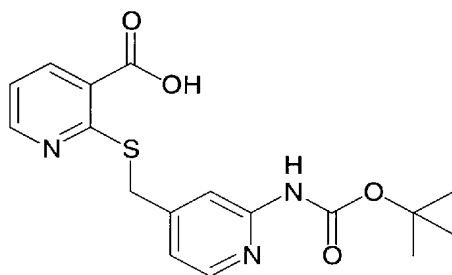
δ 1.48 (s, 9H), 3.29 (s, 3H), 4.67 (s, 2H), 7.17 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 8.35 (d, J = 5.1 Hz, 1H)

参考例 9

2-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノピリジン-4-イルメチルチオ)ピリジン-3-カルボン酸 (参考化合物 9-1)

氷冷下、4-ブロモメチル-2-tert-ブトキシカルボニルアミノピリジン (参考化合物 8-1、500 mg、1.7 mmol) と 2-メルカプトニコチン酸 (270 mg、1.7 mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド (3 mL) 溶液にトリエチルアミン (0.75 mL、5.4 mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド (2 mL) 溶液を加え、室温で 12 時間攪拌した。反応溶液に酢酸エチル (20 mL) を加え、0.1 N 水酸化ナトリウム水溶液 (50 mL) で抽出した。水層を 1 N 塩酸で pH 5 とし、析出する結晶をろ取した。その結晶を減圧下、60℃で乾燥し、標記参考化合物 556 mg を無色結晶として得た (収率 88%)。

【化 5 5】



【0 1 4 2】

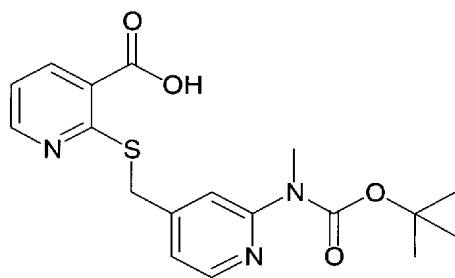
$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6)

δ 1.46 (s, 9H), 4.35 (s, 2H), 7.05 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.26 (dd, J = 7.9, 4.9 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 8.12 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.23 (dd, J = 7.9, 1.8 Hz, 1H), 8.63 (dd, J = 4.9, 1.8 Hz, 1H), 9.67 (s, 1H), 13.50 (br s, 1H)

参考例 9 の製造方法に準じ、以下の参考化合物 9-2 を得た。

【0 1 4 3】

2-[2-(N-tert-ブトキシカルボニル-N-メチルアミノ)ピリジン-4-イルメチルチオ]ピリジン-3-カルボン酸 (参考化合物 9-2)



【0144】

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6)

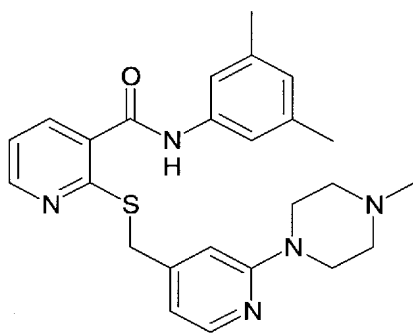
δ 1.40 (s, 9H), 3.25 (s, 3H), 4.38 (s, 2H), 7.17 (dd, J = 5.2, 1.5 Hz, 1H), 7.27 (dd, J = 7.6, 4.9 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 8.21–8.26 (m, 2H), 8.63 (dd, J = 4.9, 1.8 Hz, 1H), 13.49 (br s, 1H)

実施例 1

N-(3,5-ジメチルフェニル)-2-[2-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-4-イルメチルチオ]ピリジン-3-カルボキサミド (化合物 1-1)

室温下、N-(3,5-ジメチルフェニル)-2-(2-フルオロピリジン-4-イルメチルチオ)ピリジン-3-カルボキサミド (参考化合物 3-1、100 mg、0.27 mmol) に N-メチルピペラジン (2 mL) を加え封管し、150℃で3時間攪拌した。反応溶液を室温まで冷却した後、その反応溶液に酢酸エチル (20 mL) を加え、飽和食塩水 (20 mL) で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。有機層を減圧下で濃縮し、得られる固体に酢酸エチルを加えた後、ろ取し、標的化合物 39 mg を無色結晶として得た (収率 32%)。

【化 5 7】



【0145】

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6)

δ 2.19 (s, 3H), 2.25 (s, 6H), 2.35 (t, J = 5.0 Hz, 4H), 3.42 (t, J = 5.0 Hz, 4H), 4.31 (s, 2H), 6.64 (dd, J = 5.2, 1.2 Hz, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.84 (s, 1H), 7.28 (dd, J = 7.5, 4.9 Hz, 1H), 7.32 (s, 2H), 7.91 (dd, J = 7.5, 1.8 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.59 (dd, J = 4.9, 1.8 Hz, 1H), 10.30 (s, 1H)

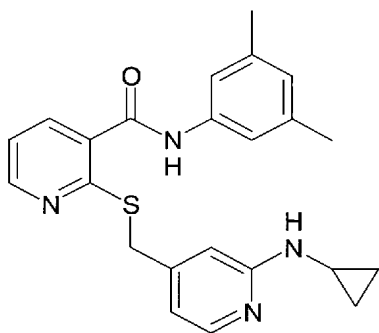
実施例 1 の製造方法に準じ、以下の化合物 1-2～6 を得た。

【0146】

2-(2-シクロプロピルアミノピリジン-4-イルメチルチオ)-N-(3,5-ジメ

チルフェニル) ピリジン-3-カルボキサミド (化合物 1-2)

【化 5 8】



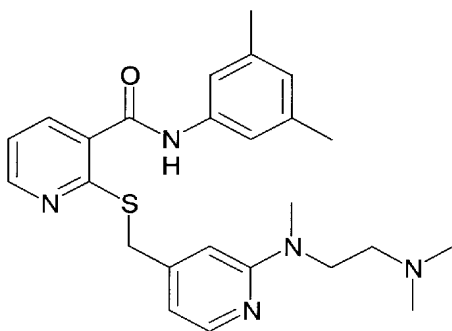
【0147】

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3)

δ 0.48–0.53 (m, 2H), 0.73–0.77 (m, 2H), 2.32 (s, 6H), 2.46 (m, 1H), 4.41 (s, 2H), 5.20 (br s, 1H), 6.67 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.81 (s, 1H), 7.13 (dd, $J = 7.6, 4.9$ Hz, 1H), 7.24 (s, 2H), 7.88–7.91 (m, 2H), 7.93 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 8.91 (dd, $J = 4.9, 1.8$ Hz, 1H)

● 2- [N-(2-ジメチルアミノエチル)-N-メチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ] -N-(3, 5-ジメチルフェニル) ピリジン-3-カルボキサミド (化合物 1-3)

【化 5 9】

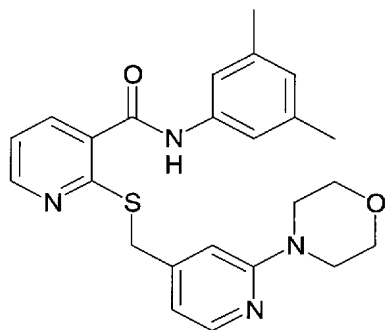


【0148】

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$)

δ 2.13 (s, 6H), 2.25 (s, 6H), 2.33 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 2.94 (s, 3H), 3.56 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 4.30 (s, 2H), 6.53 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 6.60 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 7.28 (dd, $J = 7.6, 4.9$ Hz, 1H), 7.31 (s, 2H), 7.90 (dd, $J = 7.6, 1.5$ Hz, 1H), 7.93 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 8.59 (dd, $J = 4.9, 1.5$ Hz, 1H), 10.30 (s, 1H)

N-(3, 5-ジメチルフェニル)-2-((2-モルホリノピリジン-4-イルメチルチオ)ピリジン-3-カルボキサミド (化合物 1-4)



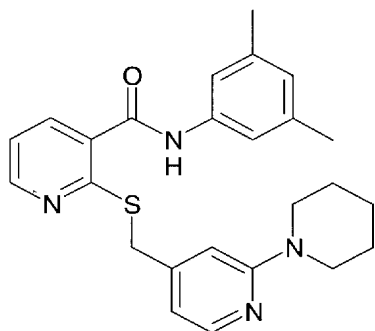
【0149】

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3)

δ 2.32 (s, 6H), 3.47 (t, $J = 4.9$ Hz, 4H), 3.80 (t, $J = 4.9$ Hz, 4H), 4.40 (s, 2H), 6.70 (s, 1H), 6.72 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 7.15 (dd, $J = 7.6, 4.8$ Hz, 1H), 7.24 (s, 2H), 7.76 (s, 1H), 7.90 (dd, $J = 7.6, 1.5$ Hz, 1H), 8.10 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 8.54 (dd, $J = 4.8, 1.5$ Hz, 1H)

N-(3,5-ジメチルフェニル)-2-〔2-(ピペリジン-1-イル)ピリジン-4-イルメチルチオ〕ピリジン-3-カルボキサミド (化合物 1-5)

【化 6 1】

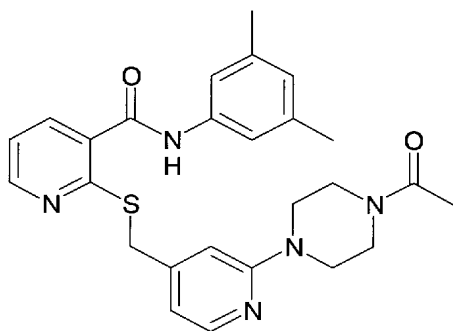


【0150】

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$)

δ 1.46-1.60 (m, 6H), 2.25 (s, 6H), 3.46 (t, $J = 5.2$ Hz, 4H), 4.30 (s, 2H), 6.58 (d, $J = 6.1$ Hz, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.82 (s, 1H), 7.28 (dd, $J = 7.6, 4.9$ Hz, 1H), 7.32 (s, 2H), 7.91 (m, 1H), 7.96 (m, 1H), 8.58 (dd, $J = 4.9, 1.8$ Hz, 1H), 10.30 (s, 1H)

2-〔2-(4-アセチルピペラジン-1-イル)ピリジン-4-イルメチルチオ〕-N-(3,5-ジメチルフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド (化合物 1-6)



【0151】

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3)

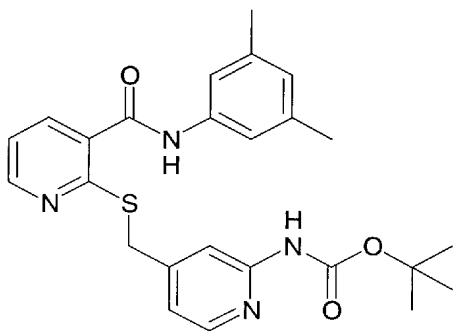
δ 2.13 (s, 3H), 2.32 (s, 6H), 3.46–3.49 (m, 2H), 3.54–3.56 (m, 2H), 3.59–3.61 (m, 2H), 3.70–3.73 (m, 2H), 4.39 (s, 2H), 6.72 (m, 1H), 6.82 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 7.15 (dd, $J = 7.6, 4.8$ Hz, 1H), 7.24 (s, 2H), 7.75 (s, 1H), 7.89 (dd, $J = 7.6, 1.7$ Hz, 1H), 8.09 (dd, $J = 4.6, 1.2$ Hz, 1H), 8.54 (dd, $J = 4.8, 1.7$ Hz, 1H)

実施例 2

2-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノピリジン-4-イルメチルチオ)-N-(3,5-ジメチルフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド (化合物 2-1)

室温下、2-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノピリジン-4-イルメチルチオ)ピリジン-3-カルボン酸 (参考化合物 9-1、500 mg、1.4 mmol) と 3,5-キシリジン (180 mg、1.5 mmol) と N,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.72 mL、4.1 mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド (7 mL) 溶液に O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラウロニウムヘキサフルオロフォスフェート (630 mg、1.7 mmol) を加え、12 時間攪拌した。反応溶液に酢酸エチル (30 mL) を加え、飽和食塩水 (50 mL) で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。有機層を減圧下で濃縮し、得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、標的化合物 670 mg を無色固体として定量的に得た。

【化 6 3】



【0152】

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$)

δ 1.45 (s, 9H), 2.25 (s, 6H), 4.38 (s, 2H), 6.76 (s, 1H), 7.03 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.28 (dd, $J =$

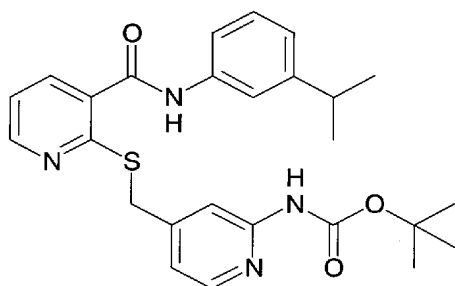
7.6, 4.9 Hz, 1H), 7.32 (s, 2H), 7.87 (s, 1H), 7.92 (dd, J = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.57 (dd, J = 4.9, 1.8 Hz, 1H), 9.66 (s, 1H), 10.30 (br s, 1H)

実施例2の製造方法に準じ、以下の化合物2-2~7を得た。

【0153】

2-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノピリジン-4-イルメチルチオ)-N-(3-イソプロピルフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド(化合物2-2)

【化64】



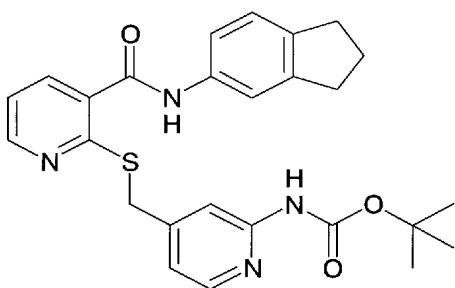
【0154】

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6)

δ 1.20 (d, J = 7.0 Hz, 6H), 1.45 (s, 9H), 2.86 (m, 1H), 4.39 (s, 2H), 7.00 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.04 (dd, J = 4.9, 1.5 Hz, 1H), 7.24-7.30 (m, 2H), 7.51 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.96 (dd, J = 7.6, 1.5 Hz, 1H), 8.11 (m, 1H), 8.58 (dd, J = 4.9, 1.5 Hz, 1H), 9.66 (s, 1H), 10.39 (s, 1H)

2-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノピリジン-4-イルメチルチオ)-N-(インダン-5-イル)ピリジン-3-カルボキサミド(化合物2-3)

【化65】

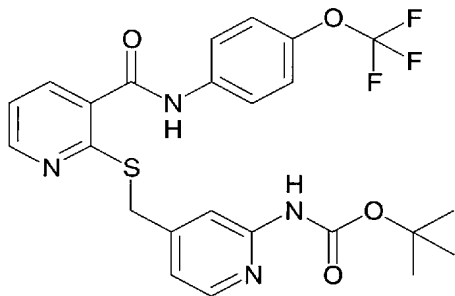


【0155】

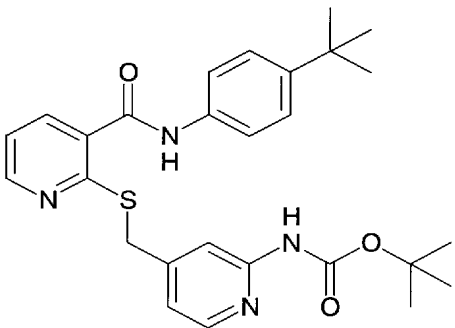
$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6)

δ 1.45 (s, 9H), 1.98-2.04 (m, 2H), 2.80-2.89 (m, 4H), 4.38 (s, 2H), 7.03 (dd, J = 4.9, 1.5 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.28 (dd, J = 7.6, 4.9 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.93 (dd, J = 7.6, 1.5 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.57 (dd, J = 4.9, 1.5 Hz, 1H), 9.67 (s, 1H), 10.33 (s, 1H)

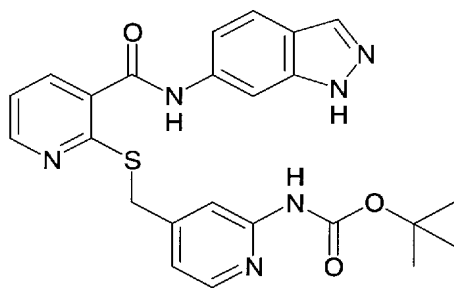
2-(2-tert-butylcarbamoylpyridin-4-ylmethylthio)-N-(4-trifluoromethoxyphenyl)pyridin-3-carboxamide (化合物2-4)
【化66】



【0156】
¹H-NMR (500MHz, DMSO-d₆)
 δ 1.45 (s, 9H), 4.39 (s, 2H), 7.03 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.30 (dd, J = 7.6, 4.9 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.81 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.87 (s, 1H), 7.98 (dd, J = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.60 (dd, J = 4.9, 1.8 Hz, 1H), 9.67 (s, 1H), 10.66 (s, 1H)
 2-(2-tert-butylcarbamoylpyridin-4-ylmethylthio)-N-(4-tert-butylphenyl)pyridin-3-carboxamide (化合物2-5)
【化67】



【0157】
¹H-NMR (500MHz, DMSO-d₆)
 δ 1.27 (s, 9H), 1.45 (s, 9H), 4.38 (s, 2H), 7.03 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.28 (dd, J = 7.6, 4.9 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.60 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.87 (s, 1H), 7.94 (dd, J = 7.6, 1.5 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.58 (dd, J = 4.9, 1.5 Hz, 1H), 9.67 (s, 1H), 10.39 (s, 1H)
 2-(2-tert-butylcarbamoylpyridin-4-ylmethylthio)-N-(1H-indazol-6-yl)pyridin-3-carboxamide (化合物2-6)



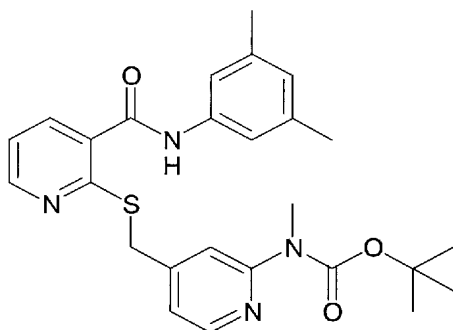
【0158】

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$)

δ 1.45 (s, 9H), 4.40 (s, 2H), 7.04 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.24 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.31 (dd, $J = 7.6, 4.9$ Hz, 1H), 7.69 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.97–8.00 (m, 2H), 8.11 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.60 (dd, $J = 4.9, 1.6$ Hz, 1H), 9.68 (s, 1H), 10.60 (s, 1H), 12.95 (s, 1H)

2-【2-(N-tert-ブトキシカルボニル-N-メチルアミノ)ピリジン-4-イルメチルチオ】-N-(3,5-ジメチルフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド (化合物 2-7)

【化 6 9】



【0159】

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$)

δ 1.41 (s, 9H), 2.25 (s, 6H), 3.24 (s, 3H), 4.41 (s, 2H), 6.76 (s, 1H), 7.15 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.28 (dd, $J = 7.6, 4.9$ Hz, 1H), 7.31 (s, 2H), 7.64 (s, 1H), 7.93 (dd, $J = 7.6, 1.5$ Hz, 1H), 8.25 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 8.58 (dd, $J = 4.9, 1.5$ Hz, 1H), 10.29 (s, 1H)

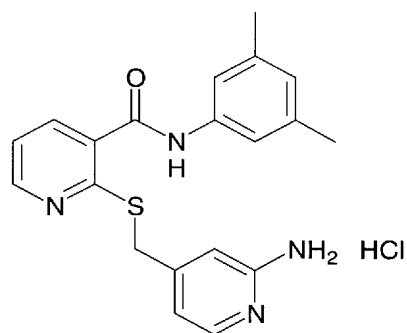
実施例 3

2-(2-アミノピリジン-4-イルメチルチオ)-N-(3,5-ジメチルフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド 1 塩酸塩 (化合物 3-1)

室温下、2-(2-tert-ブトキシカルボニル-N-メチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ)-N-(3,5-ジメチルフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド (化合物 2-1、420 mg、0.90 mmol) の 1,4-ジオキサン (5 mL) 溶液に 4 N 塩化水素 1,4-ジオキサン溶液 (5 mL) を加え、12 時間攪拌した。反応溶液にエタノール (6 mL) を加え、析出した固体をろ取した。その固体を減圧下、60℃で乾燥し、標的化

合物 320mg を無色結晶として得た（収率 88%）。

【化 70】



【0160】

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6)

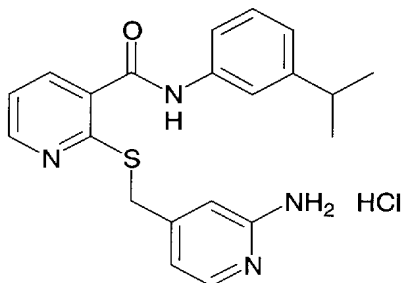
δ 2.26 (s, 6H), 4.44 (s, 2H), 6.77 (s, 1H), 6.89 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 7.32 (dd, J = 7.6, 4.9 Hz, 1H), 7.34 (s, 2H), 7.84 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 7.97 (br s, 2H), 8.00 (dd, J = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 8.56 (dd, J = 4.9, 1.8 Hz, 1H), 10.35 (s, 1H), 13.40 (br s, 1H)

実施例 3 の製造方法に準じ、以下の化合物 3-2 ~ 6 を得た。

【0161】

2-((2-アミノピリジン-4-イルメチルチオ)-N-(3-イソプロピルフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド 1 塩酸塩 (化合物 3-2)

【化 71】



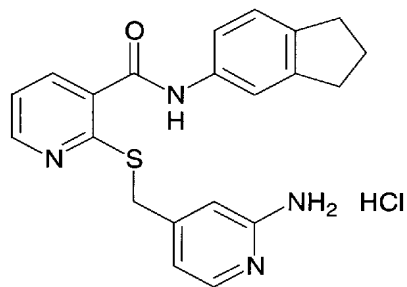
【0162】

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6)

δ 1.21 (d, J = 6.7 Hz, 6H), 2.87 (m, 1H), 4.41 (s, 2H), 6.89 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 7.00-7.03 (m, 2H), 7.27 (m, 1H), 7.32 (dd, J = 7.6, 4.9 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.84 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 7.95 (s, 2H), 8.04 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.56 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 10.44 (s, 1H), 13.33 (br s, 1H)

2-((2-アミノピリジン-4-イルメチルチオ)-N-(インダン-5-イル)ピリジン-3-カルボキサミド 1 塩酸塩 (化合物 3-3)

【化 7 2】

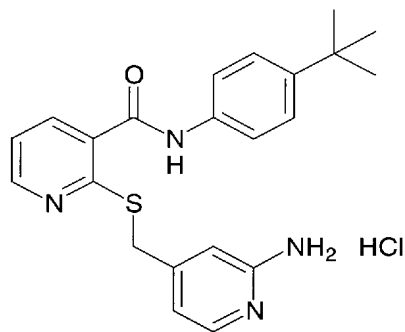


【0163】

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6)

δ 1.91–2.05 (m, 2H), 2.81–2.90 (m, 4H), 4.40 (s, 2H), 6.89 (m, 1H), 7.03 (s, 1H), 7.19 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.31 (dd, J = 7.6, 4.9 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.84 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 8.00–8.05 (m, 3H), 8.56 (dd, J = 4.9, 1.5 Hz, 1H), 10.40 (s, 1H), 13.50 (br s, 1H)
2-((2-アミノピリジン-4-イルメチルチオ)-N-(4-tert-ブチルフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド 1 塩酸塩 (化合物 3-4)

【化 7 3】



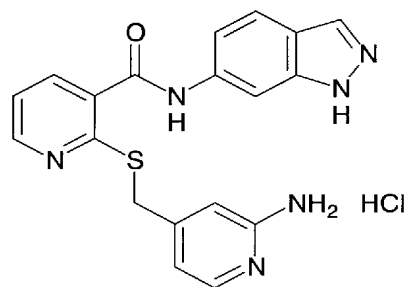
【0164】

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6)

δ 1.28 (s, 9H), 4.40 (s, 2H), 6.89 (dd, J = 7.7, 1.5 Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 7.32 (dd, J = 7.7, 4.9 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.62 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.84 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.97 (s, 2H), 8.02 (dd, J = 7.7, 1.5 Hz, 1H), 8.56 (dd, J = 4.9, 1.5 Hz, 1H), 10.44 (s, 1H), 13.42 (br s, 1H)

2-((2-アミノピリジン-4-イルメチルチオ)-N-(1H-インダゾール-6-イル)ピリジン-3-カルボキサミド 1 塩酸塩 (化合物 3-5)

【化 7 4】



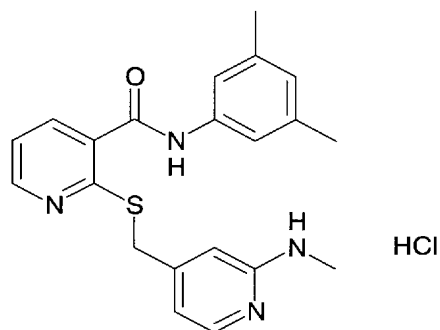
【0165】

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6)

δ 4.42 (s, 2H), 6.31–6.47 (br s, 1H), 6.89 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.06 (s, 1H), 7.29–7.36 (m, 2H), 7.70 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 8.02–8.16 (m, 3H), 8.23 (s, 1H), 8.58 (dd, J = 4.9, 1.5 Hz, 1H), 10.70 (s, 1H), 13.71 (br s, 1H)

N-(3,5-ジメチルフェニル)-2-(2-メチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ)ピリジン-3-カルボキサミド 1 塩酸塩 (化合物 3-6)

【化 7 5】



【0166】

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6)

δ 2.26 (s, 6H), 2.91 (d, J = 4.9 Hz, 3H), 4.41 (s, 2H), 5.94–6.01 (br s, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.87 (dd, J = 7.7, 1.5 Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.31 (dd, J = 7.6, 4.9 Hz, 1H), 7.35 (s, 2H), 7.81 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.00 (dd, J = 7.6, 1.5 Hz, 1H), 8.57 (dd, J = 4.9, 1.5 Hz, 1H), 10.39 (s, 1H), 13.40–13.55 (br s, 1H)

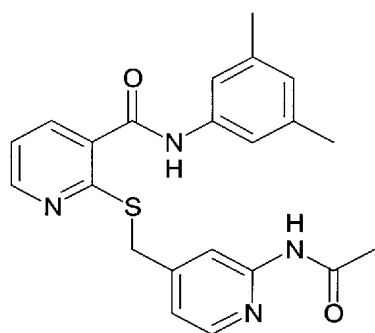
実施例 4

2-(2-アセチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ)-N-(3,5-ジメチルフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド (化合物 4-1)

室温下、2-(2-アミノピリジン-4-イルメチルチオ)-N-(3,5-ジメチルフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド 1 塩酸塩 (化合物 3-1、1.0 g、2.5 mmol) のピリジン (10 mL) 溶液に無水酢酸 (1.0 mL、10 mmol) を加え、4 時間攪拌した。反応溶液に酢酸エチル (30 mL) を加え、水 (20 mL) と飽和食塩水 (20 mL) で洗浄し、その有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。有機層を減圧下で濃縮し、得られる固体にヘキサン：酢酸エチル (1：1) 溶液を加えた後、ろ取し

、標的化合物 770 mg を無色結晶として得た（収率 76 %）。

【化 76】



【0167】

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6)

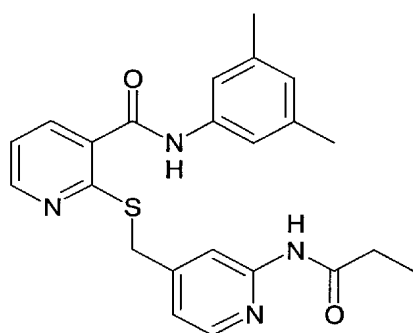
δ 2.05 (s, 3H), 2.25 (s, 6H), 4.39 (s, 2H), 6.76 (s, 1H), 7.09 (dd, J = 5.2, 1.5 Hz, 1H), 7.28 (m, 1H), 7.32 (s, 2H), 7.92 (dd, J = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 8.15–8.18 (m, 2H), 8.57 (dd, J = 5.2, 1.5 Hz, 1H), 10.29 (s, 1H), 10.40 (s, 1H)

実施例 4 の製造方法に準じ、以下の化合物 4-2～6 を得た。

【0168】

N-(3,5-ジメチルフェニル)-2-(2-プロピオニルアミノピリジン-4-イルメチルチオ)ピリジン-3-カルボキサミド (化合物 4-2)

【化 77】



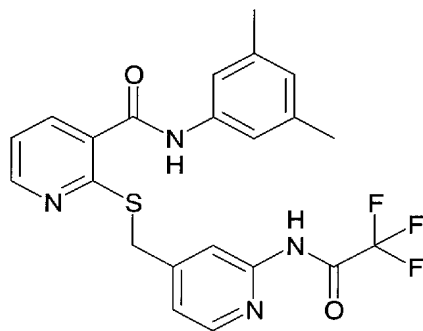
【0169】

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6)

δ 1.05 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 2.25 (s, 6H), 2.36 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 4.39 (s, 2H), 6.76 (s, 1H), 7.09 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.28 (dd, J = 7.6, 4.9 Hz, 1H), 7.32 (s, 2H), 7.93 (dd, J = 7.6, 1.5 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.58 (dd, J = 4.9, 1.5 Hz, 1H), 10.30 (s, 1H), 10.35 (s, 1H)

N-(3,5-ジメチルフェニル)-2-(2-トリフルオロアセチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ)ピリジン-3-カルボキサミド (化合物 4-3)

【化 7 8】



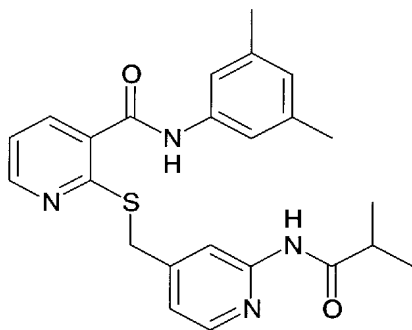
【 0 1 7 0 】

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆)

δ 2.25 (s, 6H), 4.45 (s, 2H), 6.76 (s, 1H), 7.27–7.32 (m, 4H), 7.93 (dd, J = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 8.31 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.58 (dd, J = 4.9, 1.7 Hz, 1H), 10.30 (s, 1H), 11.97 (br s, 1H)

N-(3,5-ジメチルフェニル)-2-(2-イソブチルアミノピリジン-4-イルメチルチオ)ピリジン-3-カルボキサミド (化合物4-4)

【化 7 9】

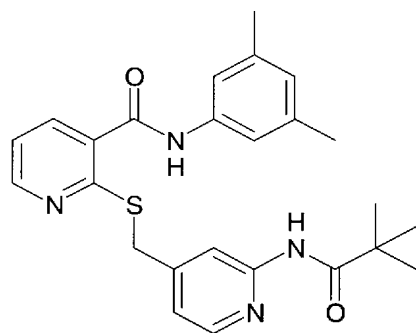


【 0 1 7 1 】

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆)

δ 1.06 (d, J = 6.7 Hz, 6H), 2.25 (s, 6H), 2.72 (m, 1H), 4.40 (s, 2H), 6.76 (s, 1H), 7.10 (dd, J = 4.9, 1.8 Hz, 1H), 7.28 (dd, J = 7.6, 4.9 Hz, 1H), 7.32 (s, 2H), 7.93 (dd, J = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 8.17–8.19 (m, 2H), 8.58 (dd, J = 4.9, 1.8 Hz, 1H), 10.30 (s, 1H), 10.34 (s, 1H)

N-(3, 5-ジメチルフェニル)-2-(2-ピバロイルアミノピリジン-4-イルメチルチオ)ピリジン-3-カルボキサミド (化合物4-5)



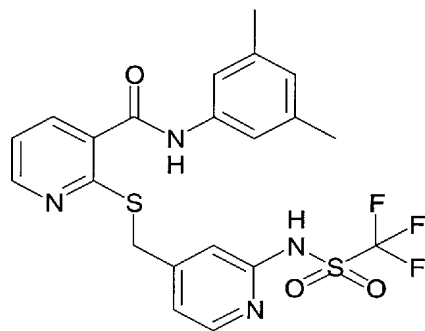
【0172】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3)

δ 1.30 (s, 9H), 2.32 (s, 6H), 4.49 (s, 2H), 6.80 (d, $J = 0.7$ Hz, 1H), 7.07–7.13 (m, 2H), 7.29 (s, 2H), 7.86 (dd, $J = 7.6, 1.7$ Hz, 1H), 8.00 (br s, 1H), 8.11–8.15 (m, 2H), 8.31 (d, $J = 0.7$ Hz, 1H), 8.51 (dd, $J = 4.9, 1.7$ Hz, 1H)

N-(3,5-ジメチルフェニル)-2-(2-トリフルオロメタンシルホニルアミノピリジン-4-イルメチルチオ)ピリジン-3-カルボキサミド (化合物4-6)

【化 8 1】



【0173】

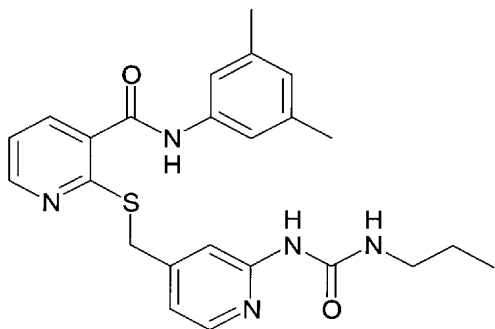
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$)

δ 2.26 (s, 6H), 4.43 (s, 2H), 6.77 (s, 1H), 7.14 (d, $J = 6.3$ Hz, 1H), 7.28–7.32 (m, 3H), 7.72 (s, 1H), 7.95–7.99 (m, 2H), 8.53 (dd, $J = 4.9, 1.7$ Hz, 1H), 10.29 (s, 1H), 13.99 (br s, 1H)

実施例5

N-(3,5-ジメチルフェニル)-2-[2-(N'-n-プロピルウレイド)ピリジン-4-イルメチルチオ]ピリジン-3-カルボキサミド (化合物5-1)

室温下、2-(2-アミノピリジン-4-イルメチルチオ)-N-(3,5-ジメチルフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド (化合物3-1の遊離塩基、28mg、0.077mmol) のN,N-ジメチルホルムアミド (0.6mL) 溶液にイソシアン酸n-プロピル (20mg、0.23mmol) を加え、80℃で4時間攪拌した。反応溶液に酢酸エチル (10mL) を加え、水 (15mL) と飽和食塩水 (15mL) で洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。有機層を減圧下で濃縮し、得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、標的化合物12mgを無色固体として得た (収率33%)。



【0174】

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6)

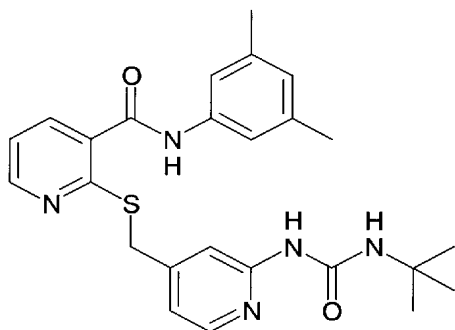
δ 0.87 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 1.46 (m, 2H), 2.25 (s, 6H), 3.11 (m, 2H), 4.33 (s, 2H), 6.76 (s, 1H), 6.93 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.28 (dd, J = 7.6, 4.9 Hz, 1H), 7.32 (s, 2H), 7.37 (s, 1H), 7.93 (dd, J = 7.6, 1.5 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.23 (br s, 1H), 8.57 (dd, J = 4.9, 1.5 Hz, 1H), 9.13 (s, 1H), 10.29 (s, 1H)

実施例 5 の製造方法に準じ、以下の化合物 5-2 ~ 3 を得た。

【0175】

2- [2- (N'-tert-ブチルウレイド) ピリジン-4-イルメチルチオ] -N-(3, 5-ジメチルフェニル) ピリジン-3-カルボキサミド (化合物 5-2)

【化 8 3】

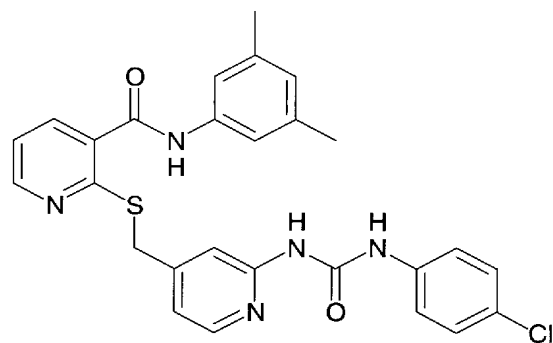


【0176】

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6)

δ 1.30 (s, 9H), 2.25 (s, 6H), 4.33 (s, 2H), 6.76 (s, 1H), 6.91 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.28 (dd, J = 7.6, 4.9 Hz, 1H), 7.32 (s, 2H), 7.42 (s, 1H), 7.93 (dd, J = 7.6, 1.5 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.06 (br s, 1H), 8.57 (dd, J = 4.9, 1.5 Hz, 1H), 8.91 (s, 1H), 10.30 (s, 1H)

2- [2- (N'-4-クロロフェニルウレイド) ピリジン-4-イルメチルチオ] -N-(3, 5-ジメチルフェニル) ピリジン-3-カルボキサミド (化合物 5-3)



【0177】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6)

δ 2.25 (s, 6H), 4.38 (s, 2H), 6.76 (s, 1H), 7.05 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.27–7.50 (m, 4H), 7.53–7.56 (m, 4H), 7.94 (dd, $J = 7.6, 1.7$ Hz, 1H), 8.16 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 8.58 (dd, $J = 4.9, 1.7$ Hz, 1H), 9.48 (s, 1H), 10.30 (s, 1H), 10.69 (s, 1H)

【製剤例】

本発明化合物の代表的な製剤例を以下に示す。

【0178】

1) 錠剤 100 mg 中

本発明化合物	1 mg
乳糖	66.4 mg
トウモロコシデンプン	20 mg
カルボキシメチルセルロースカルシウム	6 mg
ヒドロキシプロピルセルロース	4 mg
ステアリン酸マグネシウム	0.6 mg

上記処方の錠剤に、コーティング剤（例えば、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、マクロゴール、シリコーン樹脂等の通常のコーティング剤）2 mg を用いてコーティングを施し、目的とするコーティング錠を得る。また、本発明化合物ならびに添加物の種類および量を適宜変更することにより、所望の錠剤を得ることができる。

【0179】

2) カプセル剤

処方2 150 mg 中

本発明化合物	5 mg
乳糖	145 mg

本発明化合物と乳糖の混合比を適宜変更することにより、所望のカプセル剤を得ることができる。

【0180】

3) 点眼剤

処方3 100 ml 中

本発明化合物	100 mg
塩化ナトリウム	900 mg
ポリソルベート80	200 mg
水酸化ナトリウム	適量
塩酸	適量
滅菌精製水	適量

本発明化合物ならびに添加物の種類および量を適宜変更することにより、所望の点眼剤

を得ることができる。

【0181】

【薬理試験】

1. 血管新生阻害効果の評価試験

薬物の血管新生阻害効果を評価する汎用される方法の一つとして、VEGF誘発HUVEC増殖反応評価系を用いた細胞増殖阻害作用試験がCancer Res., 59, 99-106 (1999)に報告されている。そこで、前記文献記載の方法に準じて、本発明化合物の細胞増殖阻害作用試験を行い、その細胞増殖阻害率を算出して、それを指標に本発明化合物の血管新生阻害効果を評価した。

【0182】

(被験化合物溶液の調製)

被験化合物をジメチルスルホキシド(以下、DMSO)に溶解し、得られた溶液を市販のリン酸緩衝溶液(以下、PBS)で希釈し、 $20\mu\text{g}/\text{mL}$ の被験化合物溶液を調製する。

【0183】

(HUVEC懸濁液の調製)

HUVECを0.5%ウシ胎児血清(以下、FBS)含有F12K培地に懸濁し、 $2\times 10^4\text{cells}/\text{mL}$ のHUVEC懸濁液を調製する。

【0184】

(VEGF溶液の調製)

VEGFを0.1%ウシ血清アルブミン含有PBSに溶解し、得られた溶液を0.5%FBS含有F12K培地で希釈し、 $400\text{ng}/\text{mL}$ のVEGF溶液を調製する。

【0185】

(試験方法および測定方法)

1) I型コラーゲンでコートした96穴プレートの各穴にHUVEC懸濁液を $100\mu\text{L}$ ずつ播種した(1穴あたり $2\times 10^3\text{cells}$)。

【0186】

2) 播種1日後、被験化合物溶液を1穴あたり $5\mu\text{L}$ ずつ添加した。

【0187】

3) 被験化合物溶液の添加1時間後、VEGF溶液を1穴あたり $5\mu\text{L}$ ずつ添加した。

【0188】

4) VEGF溶液の添加3日後、WST-8アッセイ試薬(同仁化学)を1穴あたり $10\mu\text{L}$ ずつ添加した。

【0189】

5) 3時間後、吸光光度計(マルチラベルカウンターARVO)に前記プレートを装着して、 450nm における各穴懸濁液(以下、被験化合物懸濁液)の吸光度を測定した。

【0190】

6) 被験化合物溶液に代えて1.0%DMSOを使用し、他は前記1~5)と同じ方法で試験を行い、その結果をコントロールとした。

【0191】

尚、前記の各試験工程間は、全てインキュベータ内にて、 37°C 、5%二酸化炭素、95%酸素の条件下で、操作を行った。

【0192】

(細胞増殖阻害率の算出)

以下に示す計算式から、血管新生阻害効果の指標となる細胞増殖阻害率(%)を算出した。

【0193】

【計算式】

細胞増殖阻害率(%)

$$= 100 - \{ (\text{被験化合物懸濁液の吸光度} - A) / (\text{コントロールの吸光度} - A) \} \times 100$$

A：細胞懸濁液（細胞＋培地）のみの吸光度

（試験結果および考察）

試験結果の一例として、被験化合物（化合物1－1、化合物1－2、化合物1－3、化合物1－4、化合物1－5、化合物1－6、化合物2－1、化合物2－2、化合物2－3、化合物2－4、化合物2－5、化合物2－6、化合物2－7、化合物3－1、化合物3－2、化合物3－3、化合物3－4、化合物3－5、化合物3－6、化合物4－1、化合物4－2、化合物4－3、化合物4－4、化合物4－5、化合物4－6、化合物5－1、化合物5－2、化合物5－3）の1 μ g/mlにおける細胞増殖阻害率（％）を表1に示す。

【表1】

化合物	細胞増殖抑制率(%)	化合物	細胞増殖抑制率(%)
1-1	97	3-2	97
1-2	100	3-3	100
1-3	99	3-4	100
1-4	100	3-5	96
1-5	90	3-6	100
1-6	100	4-1	100
2-1	100	4-2	100
2-2	100	4-3	100
2-3	100	4-4	100
2-4	99	4-5	100
2-5	95	4-6	100
2-6	100	5-1	100
2-7	52	5-2	100
3-1	100	5-3	100

【0194】

表1に示されるとおり、本発明化合物は優れた細胞増殖阻害作用を示した。よって、本発明化合物は優れた血管新生阻害効果を有する。

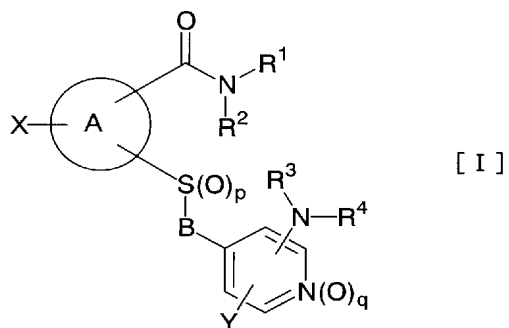
【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 医薬として有用な置換又は無置換アミノ基を導入した4-ピリジルアルキルチオ基を有する新規環式化合物又はその塩を提供する。

【解決手段】 式【I】の化合物又はその塩は、血管新生が関与する疾患の治療剤として有用。環Aはベンゼン環、又はシクロアルカン環と縮合していてもよい芳香族複素五又は六員環を、Bはアルキレン基を、 R^1 と R^2 はH、(置換)アリール基、無置換複素環基等を、 R^3 と R^4 はH、(置換)アルキル基、無置換シクロアルキル基、 $-Z-R^5$ 等を、 R^5 置換は(置換)アルキル基、置換アリール基、無置換複素環基等を、XとYはHを、Zは $-CO-$ 、 $-COO-$ 、 $-CONR^6-$ 、 $-SO_2-$ 等を、 R^6 はH等を、pは0等の整数を、qは0等の整数を示す。

【化1】



【選択図】 なし

出願人履歴

0 0 0 1 7 7 6 3 4

19900806

新規登録

大阪府大阪市東淀川区下新庄3丁目9番19号

参天製薬株式会社